Acta

OTO-LARYNGOLOGICA

VOL. 63 JANUARY–JUNE 1967 FASC. 1–6

EDITOR: PAUL FRENCKNER STOCKHOLM

ACTA OTO LARYNGOLOGICA 63, 1–6 1967 NARVAVÄGEN 16, STOCKHOLM NO

Almqvist & Wiksells
BOKTRYCKERI AKTIEBOLAG
UPPSALA 1967

INDEX AUCTORUM

Vol. 63

Ahlvin, R. C. See Carr Ch. D Ahlvin, R. C. and Senturia, B. H

Aho, J See Jauhiainen, T Allas, Y and Aho, J

Allas, Y See Jauhiainen, T Allas, Y and Aho J

Altmann Fr See Solfer N Altmann, Fr Endahl, G. L. and Holdsworth, C. E.

Ang, O See Ozek, O., Eğilmez, S., Ang, O. and Savas, L

Arslan M. Ultrasonic selective hypophysectomy in Cushing's disease acromegaly and diabetic retinopathy 232

Arx, S. v See Pfaltz, C. R. und Arx S. v

Babić, I. See Gušić B., Krajina, Z., Milojević, B., Bauk, V Konić-Carnelutti, V et Babić, I

Bauk, V See Gušić B., Krajina, Z., Milojević, B., Bauk, V Konić-Carnelutti, V et Babić, I

Bemol, P See Grimaud, R Gilgenkrantz, S. et Bemol, P

Berglund, B., Salmivalli, A. a d Grönroos, J A. The role of respiratory syn cytial virus in otitis media in children 445

Blackley B., Friedmann I and Wright, I. Herpes zoster auris associated with facial nerve palsy and uditory nerve symptoms 533

Blegvad B. and Terkildsen K. Contralateral masking and the sisi-test in normal listeners 557

Borghesan, E. On the function of the spiral prominence 161

Brandt U and Fluur E. Postural perception and eye displacements during the variati n of force field cting i the mid-frontal plan 49

Brandt, U and Fluur E. Postural percepti ns and ye displacements produced by a resultant vector acting in the medial sagittal plane of the head. Part I 489

Brandt U and Fluur E. Postural perceptions and eye displacements produced by resultant vecto acting in the median sagittal plane of the head. Part II 564

Brunetti, F Hahn R., Voena G., Schindler O et Ferrero F Modifications des stimulation acoustiques complé es enregistrés par le PMC 149

Bryden, M. P An evaluation f some mod ls of laterality effects in dichotic listening 595

Burgeat, M. See Pialoux, P et Burgeat M.

Cambrelin, G Physiologie du complexe hypothalamo-hyphophysaire à propos des hormones et du "stress" 245

Carr Ch. D Ahlvin, R. C. and Senturia, B. H Middle ear ffusions 1

Coats, A. C. and Smith, S. Y Body position and th intensity of caloric nystagmus 515

Collard, M. See Greiner G. F Collard M., Conraux, C., Picart, P et Rohmer F

Collard, M. See Greiner G. F Conraux, C., Collard, M. et Picart, P

Conraux, C. See Greiner G. F Collard, M., Conraux, C., Picart, P et Rohmer F

Conraux, C. See Greiner G. F Conraux, C., Collard, M. et Picart, P

Cortesina, G.: See Rossi, G., Cortesina, G. and Robecchi, M. G.

Dix, M. R. Film Peep-show audiometry 175

Eğilmez, S.: See Ozek, O., Eğilmez, S., Ang, O and Savas, L

Endahl, G L. See Solfer N Altmann, Fr Endahl, G. L. and Holdsworth, C. E.

Falbe-Hansen J On glycogen in the cochlear duct of foetuses and young of albino rats 340
Femenić B See Gušić B Femenić B., Lakić J., Ries N und Konić-Carnelutti V
Ferrero F See Brunetti F Hahn R., Vocna G Schindler O et Ferrero F
Fluur E. See Brandt U and Fluur E.
Fluur E. See Brandt, U and Fluur E.
Fluur E. See Brandt, U and Fluur E.
Folin J Ingelstedt, S Nordström, I and Runderantz H Posture and anaesthesia during oesophago-gastroscopy 1(
Frenzel H Die Geschwindigkeit der Primärphase des optokinetischen Nystagmus 222
Friedmann I See Blackley B., Friedmann I and Wright I
Gilgenkrantz S See Grimaud R Gilgenkrantz, S et Bemol P
Greiner G F., Collard M Conraux C., Picart P et Rohmer F Recherche de potentiels évoqués d origine vestibulaire chez l'homme 320
Greiner G F., Conraux C., Collard M et Picart P Enregistrement de la réponse vestibulaire par utilisation d un amplificateur à courant continu 182
Grimaud R Gilgenkrantz, S et Bemol P Anomalies morphologiques des chromosomes de la 16e paire et appareil auditif 144
Grohmann R und Minnigerode B Gesamtamplitude und Frequenz als Bewertungsgrössen des experimentellen Nystagmus 551
Grönroos J A See Berglund B., Salmivalli A and Grönroos J A
Gušić B Femenić, B Lakić, J., Ries, N und Konić-Carnelutti V Die Veränderungen an der Respirationsschleimhaut der Ratten beim experimentellen Hyperthyreoidismus 268
Gušić B Krajina Z Milojević B Bauk V., Konić Carnelutti V et Babić I I influence du ciment sur les voies respiratoires supérieures 280
Gušić, B Krajina Z and Subotić, R The results of surgical treatment of the cancer of the larynx (1955–60) 391
Gussen R Globuli interossei as a manifestation of bone resorption 411
Haguenauer J P See Mounier Kuhn P et Haguenauer J P
Hahn R See Brunetti F Hahn R Vocna G Schindler O et Ferrero F
Hallén O Hamberger A and Jarlstedt J Effect of localized cerebellar lesions on the succinoxidase activity of Deiter's giant cells in rabbits subjected to unilateral vestibular neurotomy 87
Hamasaki Y See Sakai S and Hamasaki Y
Hamberger A See Hallén O., Hamberger A and Jarlstedt J
Hilding D A See Kikuchi, K and Hilding, D A
Hinchcliffe R Validity of measures of caloric test response 69
Hinchcliffe R Headache and Menière s disease 381
Holdsworth C. E See Soifer N., Altmann Fr., Endahl C L. and Holdsworth C. E.
Hood J D Observations upon the neurological mechanism of optokinetic nystagmus with especial reference to the contribution of peripheral vision 08
Huizinga E. 40 years Collegium O R L. A S 102
Huizinga E. On the changes of the lumen of the bronchi during respiration and cough 273
Ingelstedt S See Folin J., Ingelstedt S., Nordström L. and Runderantz H
Jarlstedt, J See Hallén O Hamberger A and Jarlstedt J
Jauhiainen T., Allas, Y and Aho J Subjective scale of electric taste 402
Jazbi B An unusual case of adenocarcinoma of the nose 0ɔ
Jørgensen M Balslev See Kristensen H K. and Jørgensen M Balslev
Kantola M See Meurman O H Kantola M and Puhakka H

Kikuchi, K. and Hilding, D. A. The spiral vessel and stria vascularis in shaker 1 mice. Electron microscopic and histochemical observations 395
Kimura, R. S. See Lim, D. J. Paparella, M. M. and Kimura, R. S.
Kitahara, M. Effect of the otolith system on nystagmus 579
Kitzing, P. and Sonesson, B. Shape and shift of the laryngeal ventricle during phonation 479
Klockhoff, I. and Lindblom, U. Menière's disease and hydrochlorothiazide (dichlotride®)—a critical analysis of symptoms and therapeutic effects 347
Koburg, E. See Meyer zum Gottesberge, A. und Koburg, E.
Konić-Carnelutti, V. See Gušić, B., Femenić, B., Lakić, J. Ries, V. und Konić-Carnelutti, V.
Konić-Carnelutti, V. See Gušić, B., Krajina, Z., Milojević, B. Bauk, V. Konić-Carnelutti, V. et Babić, I.
Krajina, Z. See Gušić, B., Krajina, Z., Milojević, B., Bauk, V. Konić-Carnelutti, V. et Babić, I.
Krajina, Z. See Gušić, B., Krajina, Z. and Subotić, R.
Kristensen, H. K. and Jørgensen, M. Balslev. Irradiation and otosclerosis 114
Krmpotić, J. Quelle est la vraie signification de la zone cribreuse retroméatique? 172
Lafon, J. C. See Mounier-Kuhn, P. et Lafon, J. C.
Lakić, J. See Gušić, B., Femenić, B., Lakić, J. Ries, V. und Konić-Carnelutti, V.
Laskiewicz, A. Ernö Jendrassik manoeuver in otological practice 238
Lim, D. J. Paparella, M. M. and Kimura, R. S. Ultrastructure of the Eustachian tube and middle ear mucosa in the guinea pig 423
Lindblom, U. See Klockhoff, I. and Lindblom, U.
Lindsay, J. R. Viral labyrinthitis-histopathologic characteristics 138
Mehra, Y. N. and Moudgil, B. Das. Evaluation of Ewald's second law. An electronystagmographic study 33
Messerklinger, W. On the drainage of the normal frontal sinus of man 176
Meurman, O. H. Kantola, M. and Puhakka, H. X-ray crystallographic studies of otosclerotic bone 110
Meyer zum Gottesberge, A. und Koburg, E. Die Tonsille als lymphocytäres Organ 229
Milojević, B. See Gušić, B., Krajina, Z., Milojević, B., Bauk, V. Konić-Carnelutti, V. et Babić, I.
Minnigerode, B. See Grohmann, R. und Minnigerode, B.
Morgon, A. Statistics in otology 304
Moudgil, B. Das. See Mehra, Y. N. and Moudgil, B. Das.
Mounier-Kuhn, P. Allocution prononcée le 29 août 1966 à l'occasion de la réunion du Collegium Oto-Rhino-Laryngologicum Amicitiae Sacrum 93
Mounier Kuhn, P. et Haguenauer, J. P. Variations de l'activité cholinestérasique dans les cellules ciliées de l'organe de corti après exposition à des sons de fréquence basse ou elevée 297
Mounier Kuhn, P. et Lafon, J. C. Etude des limites de la perception des phonèmes 311
Nordström, L. See Folin, J. Ingelstedt, S., Nordström, L. and Rundcrantz, H.
Paiva, T. and Raunio, V. Disc electrophoretic studies of human perilymph and endolymph 128
Paparella, M. M.: See Lim, D. J. Paparella, M. M. and Kimura, R. S.
Petrovic, A. See Shambaugh, G. E. and Petrovic, A.
Pfaltz, C. R. und Arx, S. v. Zur Wirkung wiederholter thermischer und rotatorischer Reize auf das normale vestibuläre Endorgan 191
Plaloux, P. et Burgeat, M. Etude expérimentale du nystagmus vestibulaire à la suite d'agressions cinétiques 216

Picart P See Creiner G F, Collard M, Conraux C, Picart P et Rohmer F
Picart P See Creiner G F, Conraux C, Collard M et Picart P
Pražić M and Weber K. The quantitative measurements of mucin in the upper respiratory tract 264
Preecechtěl, A Détermination de la fonction de la grossesse à l'activation de l'otosclérose 121
Puhakka H See Meurman O H, Kantola M and Puhakka, H
Radzimiński A and Szendzikowski S Clinical and histopathological investigations of the results of laryngectomy modified by polyester coating of the oesophageal wall 377
Rasmussen P E. Middle ear and maxillary sinus during nitrous oxide anesthesia 7
Raunio V See Palva T and Raunio V
Ries, N See Gušić B Femenić, B., Lakić, J., Ries, N and Konić-Carnelutti V
Robecchi M G See Rossi G, Cortesina G and Robecchi M G
Rohmer F See Creiner G F., Collard M., Conraux, C., Picart P et Rohmer F
Rosenklint A See Tos, M and Rosenklint A
Rossi G Cortesina G and Robecchi M G Cerebellifugal fibres to the cochlear nuclei and superior olivary complex 166
Runderantz H See Folin J., Ingelstedt S., Nordström L. and Runderantz, H
Sakai S and Hamasaki Y Proposal for the classification of carcinoma of the paranasal sinuses 42
Salmivalli A See Berglund B., Salmivalli A and Grönroos J A
Sarnat B G and Wexler M R Rabbit snout growth after resection of central linear segments of nasal septal cartilage 467
Savas I See Özek Ö Egilmez S Ang, Ö and Savas, I
Schindler O See Brunetti F Hahn R Voena G, Schindler O et Ferrero I
Schulthess, G v Aspects histopathologiques de synostose des osselets dans l'attique 153
Sedláček K L'impédance acoustique des prothèses de l'oreille moyenne 90
Senturia B H See Carr Ch D Ahlvin R G and Senturia B H
Shambaugh G E and Petrovic A The possible value of sodium fluoride for inactivation of the otosclerotic bone lesion 331
Smith S. Y See Coats, A C and Smith S Y
Soifer N Altmann Fr., Lndahl C L and Holdsworth C E Biochemical studies of otosclerosis enzymes and protein in malleus and incus 587
Sonesson B. See Kitzing P and Sonesson B
Stange G Periphere und corticale akustische Reizantworten unter der Wirkung von "N benzol sulfonyl N isopropyl urea" 306
Subotić R See Cušić B Krajina Z and Subotić R
Szendzikowski S. See Radzimiński A and Szendzikowski S
Szpunar J Laryngeal papillomatosis 74
Terkildsen K See Blegvad B and Terkildsen K
Tos M and Rosenklint A Laryngeal complications of percutaneous cerebral angiography 3
Weber K Pražić M and Weber K
Wexler M R See Sarnat B G and Wexler M R
Voena G See Brunetti F., Hahn R Voena G, Schindler O et Ferrero F
Voldrich L Morphology and function of the epithelium of the limbus spiralis cochleae 503
Wright I See Blackley B., Friedmann I and Wright I
Özek Ö Egilmez S Ang, Ö and Savas, I A bacteriologic study of chronic tonsillitis 453

INDEX ACTORUM

Vol. 63

Adenocarcinoma of the nose An unusual case of 65
Akustische Reizantworten, Periphere und corticale unter der Wirkung von "\-benzol-sulfonyl \ isopropyl urea 360
Anomalies morphologiques des chromosomes de la 16e paire et appareil auditif 144
Audiometry Peep-show Film 175
Bronchi, On the changes of the lumen of the during respiration and cough 273
Caloric test response Validity of measures of 60
Cerebral angiography Laryngeal complication of percutaneous 23
Cochlea Morphology and function of the epithelium of the limbus spiralis 503
Cochlear duct f foetuses and young of albino rats, On glycogen in the 340
Cochlear nuclei and superior olivary complex, Cerebellifugal fibres to the 160
Collegium O R. L. A. S., Allocution prononcée le 29 août 1966 à l occasion de la réunion du 95
Collegium O R L. A. S., 40 years 102
Corti, Variation de l'acti ité cholinestérasique dans les cellules ciliées de l'organe de après e position à des sons de fréquence basse ou elevée 297
Deiter's giant cells in rabbits subjected to unilateral vestibular neurotomy Effect of localized cerebellar lesion n the succi oxidase activity of 87
Dichotic listening, An evaluation of some model of laterality effects in 595
Eustachia tube, Ultrastructure of the, and middle ear mucosa in the guinea pig 425
Ewald' second law Evaluation of An electronystagmographic study 33
Globuli interossei as manifestation of bone resorption 411
Herpes zoster auris associated with facial nerve palsy and auditory nerve symptoms 533
Hypothalamo-hyphophysaire à propos des hormones et du stress" Physiologie du comple 245
Jendrassik s, Ernö manoeuver in otological practice 238
Labyrinthitis-histopathologic characteristics, Viral 183
Laryngeal papillomatosis 74
Laryngectomy modified by polyester coating of the oesophageal wall, Clini cal nd histopathological investigations f the results of 377
Larynx, Th results of surgical treatment of the cancer of the 391
Masking, Contralateral, and the sisi-test in normal listeners 557
Memoriam, in F C. Ormerod 423
Men ère s disease nd hydrochlorothiazide (dichlotride®) a critical analysi f symptoms and therapeutic ffects 347
Menière disease, Headache and 384
Middle ear ffusions 1
Mucia The quantitati e measurements of in th upper respiratory tract 264
Nasal septal cartilage Rabbit snout growth afte resecti n f central linear segments of 467
Nystagmus, Body position and the intensity of calori 515
Nystagmus, Die Geschwindigkeit der Primärphase des opt kinetischen 222
Nystagmus, Effect f the t lith system on 579
Nystagmus, Gesamtamplitude und Frequenz als Bewertungsgrössen des ex perimentellen 551

Nystagmus, Observations upon the neurological mechanism of optokinetic, with especial reference to the contribution of peripheral vision 208
Nystagmus vestibulaire Etude expérimentale du à la suite d agressions cinétiques 216
Oesophago-gastroscopy Posture and anaesthesia during 17
Osselets dans l attique Aspects histopathologiques de synostose des 153
Otitis media in children, The role of respiratory syncytial virus in 443
Otosclérose Détermination de la fonction de la grossesse à l activation de l 1 1
Otosclerosis enzymes and protein in malleus and incus Biochemical studies of 587
Otosclerosis, Irradiation and 114
Otosclerotic bone lesion The possible value of sodium fluoride for inactivation of the 331
Otosclerotic bone X ray crystallographic studies of 110
Perilymph and endolymph Disc electrophoretic studies of human 128
Phonation Shape and shift of the laryngeal ventricle during 479
Phonèmes Etude des limites de la perception des 311
Postural perceptions and eye displacement during the variation of a force field acting in the mid frontal plane 49
Postural perceptions and eye displacements produced by a resultant vector acting in the medial sagittal plane of the head Part I 489
Postural perceptions and eye displacements produced by a resultant vector acting in the median sagittal plane of the head Part II 501
Prothèses de l oreille moyenne L impédance acoustique des 290
Respirationsschleimhaut, Die Veränderungen an der Ratten beim experimentellen Hyperthyreoidismus 208
Sinus, Middle ear and maxillary during nitrous oxide anesthesia 7
Sinus of man On the drainage of the normal frontal 176
Sinuses, Proposal for the classification of carcinoma of the paranasal 42
Spiral prominence On the function of the 161
Statistics in otology 304
Stimulations acoustiques complèxes, Modifications des, enregistrés par le PMC 149
Stria vascularis in shaker 1 mice The spiral vessel and —Electron microscopic and histochemical observations 395
Taste Subjective scale of electric 467
Tonsille als lymphozytäres Organ Die 229
Tonsillitis, A bacteriologic study of chronic 455
Ultrasonic selective hypophysectomy in Cushing s disease acromegaly and diabetic retinopathy 252
Vestibulaire chez l'homme Recherche de potentiels évoqués d origine 370
Vestibulaire Enregistrement de la réponse par utilisation d un amplificateur à courant continu 182
Vestibuläre Endorgan Zur Wirkung wiederholter thermischer und rotatorischer Reize auf das normale 191
Voies respiratoires supérieures, L influence du ciment sur les 280
Zone cribreuse retroméatique? Quelle est la vraie signification de la 1

Acta oto-laryngologica 63 1–4 (1967)

MIDDLE EAR EFFUSIONS

Further Studies on Experimentally Produced Pathologic Changes in the Dog Bulla

GIL D CARR, R. C. AHLVIN and D H SENTURIA
St Louis Mo U.S.A

From the Departments of Otolaryngology and Pathology Washington University S hool of M dicin St L uis

As over 60% of the long-term d g ears, in which cauterization of the nasopharyngeal eustachian tube orifice was performed, had mucus secreting glands in the lamina propria of th middle ear and bulla nd as these were not found in the control ears, the findi gs were not likely coincidental. In this study nd those reported ea lier it has been shown that followi g cautery t th nasopharyngeal orifice of the eustachian tube isla ds of epith li m are buried in the gra ulation tissue found in th mucoperiosteum f th tympanum and bulla. Late in this perimental disease thickeni g of the mucoperiosteum persist nd glands ppear and persist in the fibrotic lamina propria f the middle ear and bulla. Focal hyperplasia of the epithelium wa striking in two f the animal on year following the trauma

In an earlier report by Senturia *et al* (1962) a systematic study was made of the histopathologic changes produced in the dog eustachian tube tympanum and bulla at intervals ranging from 24 hours to 185 days f llowing cauterization of the nasopharyngeal orifice of the eustachian tube. It was d mon trated that the major morphologic changes which occurred were not in the epithelium but rather were found in the *lamina propria* of the tympanic and bullar mucoperiosteum Marked thickening of the lamina propria with the production of granulation tissue maturing to fibrosis was apparent in the early specimens. New bone production in the walls of the tympanum and bulla occurred as early as 14 days after the cauterization. Afte 35 days following the cautery no osteoblastic activity was noted in any of the ears Secretory glands containing goblet cells ppeared deep in the lamina propria of the bulla in one ear 185 days following the cautery These findings made it desirable to study the evolu ti n f this experimental disease over a longer period of time

Therefore 13 ears (ight dogs) were subjected to eustachian tube

Thi study w performed under Grant NB-00968, National Institut f Neurological D seases nd Blindness, N t nal Institutes of Health, U.S. Public Health Service



F o 1 Secti n of bulla six m nth after caut l ti n of eu tachian tube orifice There i de se fibrous thi k ning f th mucoperio teum with prominent vessels (A) Downward exten ion of the urf ce epith lium (B) re present produ ing gland (arrow) Promin nt cement lines (C) suggest bone prolif rati n in th past

cauterization using techniques described previously by Senturia *et al* (1962) Four dogs (5 ears) were allowed to survive for six months post cautery two dogs (4 ears) for nine months and two dogs (4 ears) for 12 months Three uncauterized ears in three dogs served as controls At the designated intervals the animals were sacrificed and each temporal bone with attached eustachian tube and contiguous nasopharynx was removed and placed in 20% formalin solution

Since it had been noted previously by Senturia *et al* (1962) that middle ear effusions were not found late in the course of the experimentally produced disease it was decided to avoid the factor of aspiration of the middle ears of these long term dogs After decalcification the temporal bones were cut in half along the long axis of the eustachian tube and multiple paraffin sections 6–8 microns thick were cut in the horizontal plane Routine hematoxylin and eosin Verhoeff's connective tissue alcian blue and Meyer s mucicarmine stains were used

RESULTS

Six months post-cautery (5 ears) All the ears were diseased The lamina propria of the bulla was thickened and simple glands containing goblet



Fig. 2. High power view of small gland (A) in thickened mucoperiosteum of the bulla at months after cautery of eustachian tube orifice.

cells and lined with columnar epithelium were noted in all five ears (Figs. 1–2). In four ears the glands were in the mucoperiosteum of the middle ear and in one they were found in the bulla. Evidence of active bone growth was not seen but a dark-staining cement line present in several ears suggested that newly formed bone in the bulla had condensed and matured to form a dense thick bony lining of the chamber (Fig. 1). The epithelial lining of the eustachian tubes was normal.

Nine months post-cautery (4 ears). In one ear there was fibrosis of the lamina propria of the middle ear with very prominent lymphatics and dilated vascular channels (Fig. 3). Well developed glands were present in the lamina propria of this ear. Three of the ears were histologically normal.

Twelve months post-cautery (4 ears). In three ears small glands were present in the thickened mucoperiosteum of the middle ear. In two ears patches of very hyperplastic appearing epithelium (as in some mucoceles of the appendix) were seen in the tympanum (Fig. 4) well removed from



Fig 1 Secti of bulla at month after cauteri ati n of eu tachian tube orifice There i den e fibrous thick ning f the mucoperi teum with prominent ves els (A) D wn ward xtensi n of the urf ce epitl elium (B) are present produ ing gland (arrow) Prominent cement lines (C) suggests bone proliferation in th pa t

cauterization using techniques described previously by Senturia *et al* (1962) Four dogs (5 ears) were allowed to survive for six months post cautery two dogs (4 ears) for nine months and two dogs (4 ears) for 12 months Three uncauterized ears in three dogs served as controls At the designated intervals, the animals were sacrificed and each temporal bone with attached eustachian tube and contiguous nasopharynx was removed and placed in 20% formalin solution

Since it had been noted previously by Senturia *et al* (1962) that middle ear effusions were not found late in the course of the experimentally produced disease it was decided to avoid the factor of aspiration of the middle ears of these long term dogs After decalcification the temporal bones were cut in half along the long axis of the eustachian tube and multiple paraffin sections 6–8 microns thick were cut in the horizontal plane Routine hematoxylin and eosin Verhoeff's connective tissue alcian blue and Meyer's mucicarmine stains were used

RESULTS

Six months post-cautery (5 ears) All the ears were diseased The lamina propria of the bulla was thickened and simple glands containing goblet

the tympanic orifice of the eustachian tube The remaining ear was normal except that in one there was focal squamous metaplasia of the epithelium of the eustachian tube This is thought to be a normal variant and has been previously noted by us (Senturia *et al* 1962)

Controls (3 ears) No histological abnormalities were noted in any of the control ears.

COMMENTS

The fact that over 60% of the long term dog ears in which cauterization of the nasopharyngeal eustachian tube orifice was performed and none of the control ears showed simple or complex mucus secreting glands in the lamina propria of the middle ear or bulla suggests strongly that these findings are not coincidental In this study and those reported earlier by us, following cautery to the nasopharyngeal orifice of the eustachian tube the mucoperiosteum of the middle ear and bulla was found to be thickened and dilated lymphatics were present. As the disease progressed islands of epithelium were buried in the granulation tissue During the healing stages, simple and complex mucus secreting glands appeared in the fibrotic lamina propria of the middle ear and bulla and were present through the duration of the study Thus the theories of Beck (1914) and Singer (1932) who at the turn of the century first suggested that the membrane lining the middle ear under certain conditions may acquire the ability to secrete mucu appear to be substantiated.

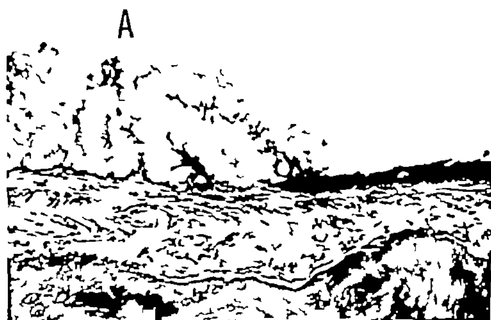
Although osteoblastic acti ty was not evident in these long-term dogs, there was frequently encountered bone growth which appeared to accompany the inflammatory process as a dark-staining cement line that suggested mature new bone. This may be significant as a contributing factor in otosclerotic-like conduction deafness.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Tatsache daß über 60% der langf istigen Hundeohren in denen eine Ätzung de von Nasopharyngiti befallenen Mündung der Eustachischen Röhre durchgeführt wurd schl imauscheidend Drüsen der Lamina propria des Mit t lohres und der Bulla ze gten und daß diese nicht in den Kontrollohren gefunden wurden läßt es ls höchstwahrscheinlich erscheinen, daß diese Befund i ht f Zuf ll beruh I dieser sowohl wie in bereit erläuterten Unter su hu gen ist gez igt worden daß ch Ätzung der on Nasophary gitis befallen n Mündung der Eustachischen Röhre Inseln von Epithelzellen in dem Granulationsgewebe erborgen I d, das im Mucoperiosteum von Trommelfell und Bulla gefund n wird. Während der Heilstadien hält die Hyperplasie des Mucoperiosteums und i fache und komplex Drüsen erscheinen im Bi degewebe der Lamina propria des Mitt lohrs und der Bulla.



FIG 3 Dilated and prominent vascular paces (A) in mucope l l um f the middle ear of a dog nine month after cautc lzation of the nas pharyngeal eu tachlan tube oriflce



F G 4 Hyperpl tic m cu secreti g col mn epith lium (A) with a papill ry figurati n in th mid ll a 12 m nth aft r caut izati n f the u ta l l n tube rifl

Acta oto-laryngologica 63, 7 16 (1967)

MIDDLE EAR AND MAXILLARY SINUS DURING NITROUS OXIDE ANESTHESIA

P E. Rasmussen
Aarhus Denmark

From the Department of Ot laryngology (Head Prof H C Andersen) University f Aarhus

The solubility of nitrous oxide in blood is 35 times that of nitrogen Nitrous oxide will invade closed air filled cavity in the body 30 times faster than the en losed nitrogen f the same partial pressure will escape resulting in a pressure increase before equilibrium is established. In the middle ear an initial pressure increase ranging from 2 10 cm H_2O per min te has been demonstrated in several subjects during nitrous oxid anesthesia (50% of nitrous oxide in pure oxygen) Measurements of the flow of air from th maxillary sinus howed that 2–4 7 cm of ir emanated during the first 30 minutes. Analyses of this air showed steadily increasing concentration f nitrous oxide.

It has previously been reported (Thomsen Terkildsen & Arnfred, 1965) that the employment of nitrous oxide anesthesia causes a rise of the static pressure in the middle ear

In the present paper a series of experiments are described in which this effect has been studied

The investigati ns consist of three parts

I Effect of nitrous oxide anesthesia upon the middle ear pressure.

II Effect of nitrous oxide anesthesia upon the closed maxillary sinus.

III Gas analyses of the air of the maxillary sinus during nitrous oxide anesthesia

METHODS

Assessment f middle ear pressure may be performed by various procedures Of these the impedance method and v Dishoeck s pneumophon method (1938) seem to be most practical for clinical use. The pneum phone test is subjective and thus cannot be performed on patients in general anesthesia. Thomsen (1955) has stated that measurement of the acou ti impedance of the ear may be used for middle ear pressure determinati n By arying the air pres ure in the external ear canal, he d m nstrated that the acoustic impedance of the eardrum was minimal

REFERENCES

BECK, K 1914 Über Mittelohrveränd rungen nach experimenteller Lösi n der knor pelig n Tube V rh Deutsch Otol Ges 28/29 69

SENTURIA, B H CARR, C. D and AHLVIN R C., 1962 Middl ear effusions: pathol gic changes of the mucoperiosteum in the experimental animal Ann Otol 71 632

SENTURIA, B H CARR, C. D and ROSENBLUT R 1962 Middle ear effusi ns: produced experimentally in dogs III Further studies concerning the pathogenesis of the effu sions. Acta Otolaryng (Stockh) 54 383

SINGER, L., 1932: Über entzündlich Erkrankungen des Mittelohres und der pneumati schen H hlräume des Seglafenbeines. Z Hals Nas Ohrenheilk 32 130

Depts of Ot laryng logy & Pathology
Washingt n University School of Medicine
St Louis Mo U.S A

Received March 17 1966

Acta oto-laryngologica 63, 7 16 (1967)

MIDDLE EAR AND MAXILLARY SINUS DURING NITROUS OXIDE ANESTHESIA

P E. Rasmussen
Aarhus Denmark

From the Department f Otolaryngology (Head Prof H C Andersen)
University of Aarhus

The solubility of nitrous o ide in blood is 35 times that of nitrogen Nitrous oxide will invade a closed air filled ca ity in the body 30 times faster than the enclosed nitrogen of the same partial pressure will escape resulting in pressure increase before equilibrium is established. In the middle ear an initial pressure increase ranging from 2 10 cm H_2O per minute has been demonstrated in several subjects during nitrous oxide anesthesia (50% of nitrous oxide in pure o ygen) Measurements of the flow of air from the maxillary inus showed that 2–4 7 cm³ of air emanated during the first 20 minutes. Analyses of this air showed a steadily increasing concentration of nitrous oxide

It has previously been reported (Thomsen Terkildsen & Arnfred 1965) that the employment of nitrous oxide anesthesia causes a rise of the static pressure in the middle ear

In the present paper a series of experiments are described in which this effect has been studied.

The investigations consist of three parts

I Effect of nitrous oxide anesthesia upon the middle ear pressure.

II Effect of nitrous oxide anesthesia upon the closed maxillary sinus.

III Gas analyses of the air of the maxillary sinus during nitrous oxide anesthesia

METHODS

A sessment of middle ear pressure may be performed by various procedures. Of these the impedance method and v Dishoeck s pneumoph ne method (1938) seem to be most practical for clinical use. The pneumophone test is subjective and thus cannot be performed on patients in general anesthesia. Thomsen (1955) has stated that measurement of the acou tic impedance of the ear may be used for middle ear pressure determination By varying the air pressure in the external ear canal, he lemo strated that the acoustic impedance of the eardrum was minimal

REFERENCES

BECK K., 1914 Über Mittelohrveränderungen nach experimenteller Läsion der knorpeligen Tube *Verh Deutsch Otol Ges* 28/29 69

SENTURIA, B. H CARR, C. D and AHLVIN, R C., 1962 Middle ear effusions pathologic changes of the mucoperiosteum in the experimental animal *Ann. Otol* 71 632.

SENTURIA, B H., CARR, C. D and ROSENBLUT R 1962 Middle ear effusions: produced experimentally in dogs. III Further studies concerning the pathogenesis of the effusions *Acta Otolaryng* (Stockh.) 54 333

SINGER, L., 1932 Über entzündliche Erkrankungen des Mittelohres und der pneumatischen Hohlräume des Schläfenbeines. *Z Hals Nas Ohr nh ilk* 32 130

Depts. of Otolaryngology & Pathology
Washington University School of Medicine
St Louis, Mo U.S.A

Received March 17 1966

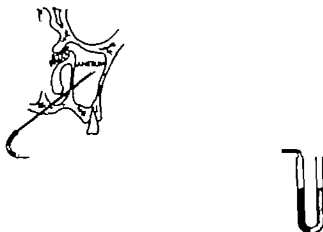


FIG. 1 An tral trochar inserted in the maxillary I us connected to capillary tube containing droplet. Vaseline gauze has been placed under the middle turbinate t obtai an airtight y tem The ma ometer ha been pplied for leak testing.

rubber A clamp was placed on the rubber near the glass tube in order to minimize the inner surface of the rubber tube In this way a helium bubble was confined in the tube and the samples might then be inserted by perforation of the rubber tube with a hypodermic needle The air escaping from the maxillary sinus during nitrous oxide anesthesia could then be stored in the air bubble and carried to the gas analyzer

PROCEDURES

About half an hour before the anesthesia a premedication of intramuscularly injected pethidine (50 mg) and atropine (0.5 mg) was given. While lying on a couch the patient received Leopental[1] (300–500 mg) by slow intravenous injection followed immediately by suxamethonium chl ride (50 mg) With thi procedure the patient fell into a relaxed sleep and was intubated in order to seal the upper respiratory pathways from the anesthetic gases After the intubation, the anesthesia was continued by one of the combinations mentioned below The patient was able to breath himself but he was always assisted by the anesthetist.

Patients beyond the range of 10–60 years have been avoided because the special anesthetic procedure entail an increased risk for these subjects.

For investigation of the influence of nitrous oxide upon the middle ear pressure th three f llowing combinations of anesthetics have been applied (*a*) oxygen + nitrous oxide (50 %) + halothane (0.5–2 %) (*b*) oxygen + Leopental[1] + hal thane (1–2 %) and (*c*) oxygen + Leopental[1]

[1] Thiomebum inatri m

when the pressure was equal on both sides of the drum Using an electro-acoustic impedance set up Terkildsen & Thomsen (1959) demonstrated the clinical value of this method In the present study an acoustic impedance set up based upon a cross-coupling principle (Neergaard Rasmussen & Jepsen 1965) has been used The apparatus, which is very sensitive and stable is connected to the subject s ear by means of a plastic tube and an ear insert The insert consists of a steel tube with a collar of closed pore rubber sponge which ensures an airtight connection to the ear canal A tone generated by the apparatus is partially reflected by the eardrum and this reflected signal is displayed on an oscilloscope The static pressure in the external ear canal is changed to about +40 cm H_2O and the resulting oscilloscope signal is cancelled The pressure is then slowly decreased to a value of −40 cm H_2O When the off balance signal is maximal in amplitude the middle ear pressure is equivalent to that in the external ear canal

Normally the maxillary sinus is open. Before pressure changes may be measured here it is therefore necessary to close this space in some way To complicate matters the ostium of the maxillary sinus is so situated that it is very difficult to insert a tube and simultaneously seal the opening Although it was possible to seal the opening of the maxillary sinus with vaseline *gauze and create another opening with a trochar under the* inferior turbinate this procedure provided an effective seal against a pressure of only 8–15 cm H_2O in the maxillary sinus Because some preliminary measurements had shown that the pressure increase in the maxillary sinus during nitrous oxide anesthesia soon exceeds this range it was clear that regular pressure measurements were not suitable for this purpose Therefore determinations of "the volume increment of the maxillary sinus have been preferred A large needle usually used for antral puncture was inserted in the maxillary sinus and connected to an 80 cm capillary which had an internal cross-sectional area of 2 mm When the air in the maxillary sinus expanded the droplet moved and the volume increase was calculated The open end of the capillary was regularly connected to a manometer to ensure that there was no leak in the system at moderate pressure

Gas analyses of the maxillary sinus air during nitrous oxide anaesthesia requires some precautions because nitrous oxide is very volatile It is highly soluble in most liquids and to some degree penetrates solid e g rubber tubes Due to this a special technique has been developed In the gas analyzer (Beckman GC-2A Gas Chromatograph) helium is used as a supporting gas this means that pure helium gas is not registrated by the analyzer Glass tubes of a length of about 25 cm with a cross sectional area of 2 mm were each provided with a 3 cm rubber tube in one end The tube was washed with helium and a droplet of a saturated solution of sodium chloride in which nitrous oxide is slightly soluble was drawn up to about 1 cm in front of the connection between glass and

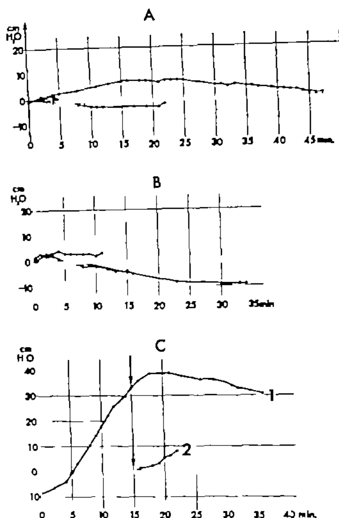


Fig. 3. *A.* Pressure in the middle ea during nesthesia i three subjects. The nesthetic ga consisted f halothane 0.5–2 per cent in ygen. *B.* Pressure in the middl ear during intra enou nesthesia i three subjects who in pired pure oxyg n. *C.* Middle ear pressure in tw subjects. No. 1 w nesthetized by itrous ide d halothane which w s—at the rrow—substituted by intra enous nesthetics, while in N 2 the reversed procedure ha bee pplied.

to occur at different middle ear pressures. Furthermore with regard to the a sessment of these pres ures the large pressure variations in the ear canal cause a olume displacement of the eardrum which may alter the middle ear pressure by at least a few cm H_2O In other words, if there i a pres ure in the middle ear of e.g., +20 cm H_2O the eardrum normally will bulge outwards, but when measuring the pressure by the impedance method the pressure in the external ear canal must be increased until the eardrum i in it normal position. Thus we have reduced the middle ear



FIG. 2 *A* Pressure in a middle ear during nitrous oxide anesthesia. *B* Initial pressure increase in the middle ear during nitrous oxide anesthesia in eight subjects

In the study of the maxillary sinus, the inspired gas contained about 50% nitrous oxide 50% oxygen and 0.5–1.5% halothane Immediately after the intubation a vaseline gauze strip was inserted under the middle turbinate to close the ostium of the maxillary sinus The puncture needle was pressed through the antral wall under the inferior turbinate and connected to the capillary tube The anesthetic gases were then applied and the position of the droplet was noted at small time intervals When the droplet had reached the end of the capillary the tube was disconnected from the antral needle for some seconds while the droplet was returned to the other end After this, the tube and needle were reconnected and the measurement resumed

Collection of air from the maxillary sinus was performed by use of several capillary tubes Not less than two analyses were normally made for each gas sample

RESULTS

In 14 patients aged 11–57 middle ear pressure was measured in one ear during anesthesia They had no history of otitis media the eardrums were normal and the audiograms showed normal hearing Most of the patients were sent for operation due to chronic or recurrent infection of the tonsils

Group A consisted of eight patients who received anesthetics containing 50% nitrous oxide Most of the subjects were anesthetized for an operation of short duration, but one of them was followed over a period of more than 50 minutes *Fig 2 A shows how the middle ear pressure increased* for some minutes followed by a sudden drop in the pressure This drop might be explained by a passive opening of the eustachian tube After this, the middle ear pressure increased again and was followed by another drop and so on The passive opening of the eustachian tube seems

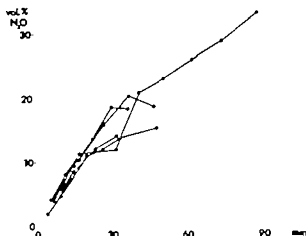


Fig. 5. Concentration of nitrous oxide in air emanated from the maxillary sinus during nitrous oxide anesthesia in three subjects.

In five subjects aged 13–47 the content of nitrous oxide in air from normal maxillary sinus was assessed.

In all the patients the escaped air from the maxillary sinus contained an increasing amount of nitrous oxide during anesthesia (Fig. 5). Only one patient was followed for more than 50 minutes. After one and a half hours of anesthesia the maxillary sinus in this case contained nitrous oxide in a concentration of about 33%.

COMMENTS

The total gas pressure in venous blood is approximately 54 mm Hg below atmospheric pressure. This is mainly due to the different dissociation properties of carbon dioxide and oxygen in blood, i.e. the fall in oxygen pressure from arterial to venous blood is only to a small extent compensated by the increase in carbon oxide tension. In an enclosed air filled cavity with collapsible walls, the pressure is of the same magnitude as atmospheric pressure. Hence the gases will leave the cavity because of the lower gas pressure in the surrounding tissue.

If the walls are not collapsible gas diffusion will take place until equality for the partial pressure of each gas between cavity and surrounding tissue is attained (Piiper 1965), i.e. at about −54 mm Hg (−70 cm H_2O) in the cavity when normal atmospheric air is inspired. Fig. 6 shows what will happen if the content of oxygen in inspired air is increased. At 50 and 100% oxygen equilibration will be obtained at a cavity pressure of about −325 and −830 cm H_2O respectively. Due to the low diffusion rate of nitrogen the equilibration is slowly established (Jones, 1961). The

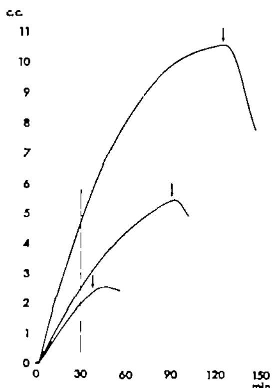


FIG 4 The volume of air emanating from the maxillary sinus during nitrous oxide anesthesia in three subjects.

volume and concomitantly increased the middle ear pressure a little which results in a pressure assessment a little higher than +20 cm H_2O Fig 2 B shows the first pressure increase curve of the eight subjects A large gradient variation may be seen ranging from about 2–10 cm H_2O per *minute*

In group B the anesthetic gas consisted of halothane (0 5–2%) in oxygen The results on three subjects (Fig 3 A) showed very small pressure changes in different directions

A similar result has been obtained in group C, where the subjects inspired pure oxygen being anesthetized by intravenously injected barbiturates (Fig 3 B) The two curves in Fig 3 C illustrate the middle ear pressure in two subjects in which nitrous oxide anesthesia was abruptly discontinued and substituted by intravenous anesthesia in one and vice versa in the other

The volume increase of the maxillary sinus has been studied in three subjects aged 28–45 Two of these underwent surgery for otosclerosis and one for mastoiditis None of them had symptoms of sinusitis The results are shown in Fig 4 In each case the anesthesia was continued for some minutes after the interruption of nitrous oxide (indicated by arrows) A volume decrease occurred very quickly after this interruption especially if the nitrous oxide anesthesia had lasted some time

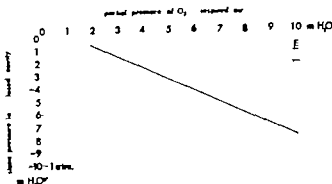


Fig. 6. The t tle pressure (meter H_2O relati t tmospheric pressure) in closed ca it l equilibri m with the enous blood function of th partial press re l the in pired ir

authors also investigated the pressure changes under nitrous oxide anesthesia. The pressure increase amounted to 40–7 mm Hg for the first 10 minutes. The inspired air consisted in all experiments of about 75% nitrous oxide in oxygen

Thomsen Terkildsen & Arnfred (1965) followed variations of middle ear pressure during inhalation anesthesia. The pressure increase was due to nitrous oxide, but they were unable to explain definitely why the changes showed much lesser values than those stated by Saidman and Eger

All subjects mentioned in the present paper receiving nitrous oxide anesthesia showed increa ing middle ear pressure. Considerably individual variati ns have been dem nstrated the increases ranging from 2–10 cm H_2O per minute i.e of the same magnitude as found in pneumoencephalography by Saidman & Eger (1965) The amount of air escaping from the maxillary sinus has been measured in three subjects. 2 0 2.5 and 4 7 cm^3 escaped during the first 30 minutes

When the upply of nitrou oxide in oxygen is interrupted and the patient respires pure oxygen the "volume decrease" of the maxillary sinus mainly depends upon the partial pressure of nitrous oxide in the cavity A high partial pres ure i obtained during a prolonged nitrous oxide a esthesia

Ga nalysis of the antral air during inhalation of 50% nitrous oxide in xygen resulted in values of mainly the same size a obtained from the bowel (Eger & Saidman, 1965) This is likely due to a coincidence because the difference in ascularization of gas pockets may cause highly l ff rent values.

In the clinic the effect of nitrous oxide may very often be observed, mai ly in ear operations A bulging eardrum and difficulties in replacing the eardrum o closing a perforation are frequently due to the anesthetic

artificially closed maxillary sinus and the middle ear are not collapsible cavities. In patients with persistent occlusion of the eustachian tube pressure as low as -70 cm H_2O should be expected. However, we do not find pressure of this magnitude, probably due to diffusion of gas through the eardrum.

Nitrogen is an inactive gas and may be substituted by another inactive gas (e.g. nitrous oxide) without influence on the finally resulting pressure in a not collapsible cavity in the body. Before equilibration has been obtained the cavity pressure, however, depends greatly on the diffusion rate of the substituting gas compared with that of nitrogen. The diffusion rate (DR) of a gas depends on the pressure gradient (PG), the cross sectional area (CA), the solubility (S), the distance (D) and the molecular weight (MW).

$$DR = k \cdot \frac{PG \cdot CA \cdot S}{D \cdot \sqrt{MW}}$$

The ratio of diffusion rate of nitrous oxide to that of nitrogen may be calculated as follows:

$$\frac{DR_{N_2O}}{DR_N} = \frac{S_{N_2O} \cdot \sqrt{MW}}{S_{N_2} \cdot \sqrt{MW_{N_2O}}} = \frac{0.43 \cdot \sqrt{28}}{0.012 \cdot \sqrt{44}} = 28.7$$

This means that if nitrogen is completely substituted by nitrous oxide in the inspired air, the pressure gradients of the two gases will be numerically equal and nitrous oxide will enter the cavity about 30 times faster than nitrogen will escape.

In the experiments described above, the concentration of nitrous oxide in the inspired air was only 50% compared with 79% nitrogen in normal air. This means that the pressure gradient of nitrous oxide is smaller than that of nitrogen, so that nitrous oxide invades the cavity only about 19 times faster than nitrogen escapes initially. The small rise in venous oxygen tension during 50% nitrous oxide anesthesia is of negligeable importance for the pressure in question.

Differences in the rate of pressure changes in the middle ear might also be influenced by other physiological and anatomical factors, thus (*a*) the middle ear volume in proportion to the inner surface, (*b*) the vascularization of the mucosa of the middle ear and (*c*) the gas permeability of the eardrum.

Eger & Saidman (1965) and Saidman & Eger (1965) investigated the volume and pressure changes in gas-filled spaces under nitrous oxide anesthesia. In isolated segments of various portions of the bowel (stomach, ileum and colon) in dogs they were able to demonstrate a volume increase of 75–100% in two hours. At this time the nitrous oxide concentration in the bowel only amounted to 55% of the end tidal concentration. Air insufflated in the pleural space gave similar results, but the same values were reached in much shorter time, 10 minutes instead of 2 hours. The

Acta oto-laryngologica 63, 17 22 (1967)

POSTURE AND ANAESTHESIA DURING OESOPHAGO-GASTROSCOPY

J FOLIN S INGELSTEDT L. NORDSTRÖM and H. RUNDCRANTZ
Lund Sweden

From the Department of Roentgendiagnostics (Head Prof O Olsson) Anaesthesiology (Head E Nilsson M.D) and Otolaryngology (Head Prof HJ Koch) University of Lund

Oesoph goscopy u der naesthesia with complete muscular relaxation implies several advantages for both the patient and the aminer The cricopharyngeal muscle no longer ffers any severe obstruction, but it may be more difficult to pass the instrument through th low sphincter of the oesophagus owing to the muscular rel ation which permits the abdominal viscera to push the diaphragm cranially Roentgenologically it is possible to show th t if an naesth tized patient is tilted from th horizontal position to 45 with th head raised, the oesophagus will straight n out because the abdominal iscera fall caudally by gravity W feel that short period in this posture during general an esthesia inv l es only n gligible risk. As expected from roentgenographic find i gs, w ha e also found that it i clinically easier to pass the i stru ment through the cardia by this procedure

The principles of oesophago-gastroscopy elaborated by Chevalier Jack son at the beginning of this century and described in a long series of papers form the basis of most modificati ns of the method now used in various parts of the world. Until a few years ago it was thus the rule to perform oesophagoscopy under local anaesthesia with the patient horizontal (su pine) Before and during this time a number of researchers in Europe tried other methods and found them sati factory Killan (1901) and Brü nings & Albrecht (1915) thus belong to those who preferred to perform the examinati n with the patient sitting because this position facilitated the introducti n of the instrument into the oesophagus and through the cardia. Starck (1913) found the right lateral position most suitable while Botella (1909) examined his patients in the semi-recumbent position with the trunk tilted 60

Mikulicz (1881) wa the first to perform oesophagoscopy In the begin ning he did the examination under general anaesthesia with chloroform but after some time he used local anaesthesia because of the severe com

Based on paper read before th Swedish Ot lary gological Society on November 22, 1961

These difficulties may be overcome if the supply of nitrous oxide is inter rupted some minutes before the closing of the middle ear cavity Provided the subsequent pressure decrease is unwanted (reconstructions of the ossicular chain might be displaced) an effective air flushing of the cavity is recommended

ZUSAMMENFASSUNG

Die Löslichkeit von Lachgas im Blut ist 30mal grösser als von Stickstoff Lachgas dringt 30mal schneller in einen luftgefüllten Raum des Körpers ein als sich der eingeschlossene Stickstoff von gleichem Partialdruck diffundiert. Das Resultat hiervon ist eine Druckzunahme bevor das Gleichgewicht erreicht ist Im Mittelohr ist eine anfängliche Druckzunahme von 2–10 cm H_2O pro Mi nute an mehreren Personen während Lachgasanästhesie (50% Lachgas in Sauer stoff) demonstriert worden Messungen des Luftstroms aus den Kieferhöhlen zeigt dass 2–4 7 cm³ Luft während der ersten 30 Minuten ausströmt Analysen dieser Luft zeigten eine ständig zunehmende Konzentration von Lachgas.

REFERENCES

DUNBOECK, H A E. v x 1938 Das Pn umophon Ein Apparat zu Druckbestimmung im Mitt lohr *Arch Ohr Nas K hlk pfheilk 144* 53

EGER, E I II, nd SAIDMAN L J 1965 *Haz rds of nit us oxide anesthesia in bow l* bstructi n nd pn umoth r x *An sth siology 26* 61

JO LS, G M 1961: Pressure chang s in the middle ear fter altering the composition of ntained gas. *A ta Ot laryng* (Stockh) 53 1

NEERGAARD E B RASMUSSEN P E nd JEPSEN O 1965 M asurement f acou tic impedan by a new p nciple ross-coupling *Int Audi l 4* 20

PIPER, J 1965 *Handbook of Phy ology* vol. 2 (secti n 3: Respirati n) p 1215 Ed American Phy iological Society Washington, D C.

SAIDMAN L. J and EGER, E. I II 1965 Chang in cerebrospinal fluid pressure during pneumoenceph lography under nitrous o id anesthesia. *An thesiology 26* 67

TERKILDSEN K nd THOMSEN K. A 1959 The influ nce of pressure variatio n the impedan f the human drum *J Laryng 73* 409

THOMSEN, K. A 1955 Empl yment of impedance measurements in tologic and oto-n urologic diagno tics. *A ta Otolaryng* (Stockh) *45* 159

THOMSEN K A TERKILDSEN K nd ARNFRED, I 1965 Middl pressur ri ti ns du ing anesthesia. *Arch Otolaryng* (Chic) *82* 609

D pt of Ot laryng logy Uni rsity of Aa hus Aarhu K mmuneh spit l Aarhu C Denmark

R ceived June 17 1966



FIG. 1 Front l view Left Patient horizont l Right P tient tilted.

(Fig 2) A similar straightening out of the oesophagus was also seen when the patient on a horizontal table was placed on the right side and this straightening out wa still more obvious when the table was tilted 45 All of the roentgenograms were taken with the central ray perpendicular to the thoracic wall Examination of the films placed on the top of one n ther revealed the course of the change in the shape of the oesophagus (Fig. 3)

When the German Kussmaul (1868) tried to construct an instrument f r oesophagoscopy he mployed a sword-swallower on whom he tried hi different instruments. We employed a circus actress, also a sword swallower nd we carefully observed how she passed the sword through the oesophagus. Roentgenographically it was possible to see how the actres readily pa sed the word through the cardia and about 8 cm into the t mach nd how she passed it without difficulty through the bend of the oesophagus at the level of the hiatus. The woman reported that she alw ys tood erect when introducing the instrument. She had tried to

plications of the chloroform anaesthesia It has since been the rule to do oesophagoscopy under topical anaesthesia

During the last decade considerable modifications have been made in the technique of oesophagoscopy With the rapid development of anaesthesiology oesophago-gastroscopy has been performed more and more often under general anaesthesia with complete muscular relaxation This has eliminated the greatest difficulty for the examiner the forcing of the contracted cricopharyngeal muscle which Jackson called "the gate of tears" It has also obviated the risk of perforation of the cervical part of the oesophagus and suppressed the frequency of minor mucosal lesions. Oesophagoscopy under general anaesthesia requires much less time and spares the patient the discomfort associated with the examination if performed with the patient awake But there is still a troublesome obstruction to be overcome before the oesophago-gastroscope can be introduced into the stomach namely the oesophageal hiatus The oesophagus deviates to the left and ventrally but it is usually possible to find the hiatus by directing the instrument towards the superior left anterior iliac spine (Jackson & Jackson 1949) But while trying to find the lower orifice of the oesophagus the examiner is sometimes apt to lesion the oesophagus and even with perforation to the mediastinum or the abdominal cavity Recent statistics have shown that instrumental perforation of the oesophagus occurs most commonly in the lower third of the oesophagus (Elner & Dahlbäck, 1962 Alford, Johnson & Harris, 1963 van Ackeren 1964) In contrast to its effect on the cricopharyngeal sphincter general anaesthesia with full relaxation of the muscles has not eliminated the difficulties encountered in the hiatus but if anything increased them

Present Investigation

The purpose of the present investigation was mainly to ascertain to what extent the oesophagus is influenced by posture and particularly in intubation anaesthesia with total muscular relaxation There is reason to assume that when the relaxed patient is recumbent the abdominal viscera may push the diaphragm cranially and thereby displace the lower part of the oesophagus to the left and ventrally On the other hand if the patient is lying on a plane inclined 45–60 with the head end raised according to Botella, the intra-abdominal organs would be drawn caudally by gravity the relaxed diaphragm would follow the movement and the oesophagus would become less curved With a thin catheter filled with contrast medium and passed through the oesophagus into the stomach we have studied the position of the oesophagus roentgenographically in different postures of the patient awake and under anaesthesia In the supine position on a horizontal table the catheter deviated as expected to the left and ventrally (Fig 1) When the table was tilted 45 with the head raised the oesophagus straightened out considerably when seen from the front and from the side

vertical position than when he is laying horizontal. One might fear that the raised head-end of the examination table would give rise to anaesthesiological complications, but experience has shown this fear to be unfounded. Strapping the patient to the examination table offers no difficulties. The risk of a falling blood pressure because of accumulation of blood in the legs is the only anaesthesiological objection to a raised head position Anaesthesia weakens the physiological reflex mechanisms but if it is only superficial the tendency is less pronounced and as a rule the patient tolerates the raised head position well. It is known that patients with large varices of the legs react stronger to change in position of the body and therefore such patients should be examined in the horizontal position

Type of Anaesthesia

Premedication with morphine-scopolamine or atropine introduction with short-acting barbiturate Muscular relaxation with succinylcholine intubation, ventilation with oxygen nitrous oxide mixture When necessary additional doses of succinylcholine are given. Regular control of the pulse and blood pressure when the head-end is raised In patients with a satisfactory circulation the blood pressure may be allowed to fall to 80 mm Hg, in a patient with hypertension or with cardiac disease the limit should be somewhat higher Fall in blood pressure below these limits is readily corrected by placing the head-end lower

ZUSAMMENFASSUNG

Die Ösophagogastroskopie bei Narkose mit vollständiger M sk lerschlaffung weist erhebli he V rt ile für den Patienten und für den Untersuchenden auf In erster Ha d erscheint ler Cricopharyngeusmuskel nicht mehr al ein schwer überwi dbares Hindernis, ber u h in anderen Hi si hten ist der Eingriff technisch leichter durchführba al bei Lokalbetäubung. Die Narkose kann einen N cht il m t ich führen w il der niedere Sphinkter des Ösophagus, auf Grund der Musk irela ti en erhöht Passagerschwierigkeiten bietet. Wenn der Pa-tient bei N kose von horizontaler Rückenlage um 4 gesenkt wird (die Füsse t ef) senken s h di Bau horgan kaud l und l e Ausrichtung des Ösophagus geschieht w lches w röntgen logisch dargest llt haben. E ist unsere Auffassung, da l ll bung des Kopfendes während der N rkose eine geringe Gefahr bedeut t. Parallel mit den Beobachtu gen durch Rö tgen ntersuchungen h ben wir uch kli isch Erfahrungen erzielen können die zeigen d ss die Schwierig-k t, d Cardia zu pa sieren durch dieses Verfahren sichtlich erleichtert wird

REFERENCES

Akerman, H., 1964 Iatrogene perforierende Oesophagusverletzungen Chirurg 331
Vroom D. R., Johnson R. L., and Hanes, H. H 1963 Penetrating and perforating injuries of the esophagus. Ann Otol 72, 955

Fig. 2. Lateral view. Lower: Patient horizontal. Upper: Patient tilted.

swallow the sword while lying but had found it impossible because of the pain it caused. She thought that in this posture introduction of the sword was liable to injure the lower oesophagus which might be fatal.

The roentgenologic finding of the change in the position of the oesophagus with posture and the experience of the sword swallower confirmed the clinical impression we have had, namely that it is generally easier to find the opening of the cardia when the patient is tilted up towards the

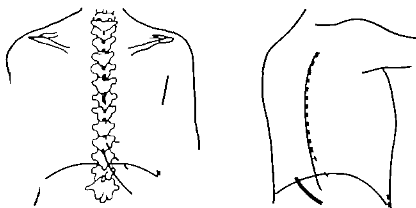


Fig. 3. Diagram illustrating change in curvature of catheter on change of posture. Broken line: Horizontal (supine). Continuous line: Tilted.

vertical position than when he is laying horizontal. One might fear that the raised head-end of the examination table would give rise to anaesthesiological complications, but experience has shown this fear to be unfounded. Strapping the patient to the examination table offers no difficulties. The risk of a falling blood pressure because of accumulation of blood in the legs is the only anaesthesiological objection to a raised head position. Anaesthesia weakens the physiological reflex mechanisms but if it is only superficial the tendency is less pronounced and, as a rule, the patient tolerates the raised head position well. It is known that patients with large varices of the legs react stronger to change in position of the body and therefore such patients should be examined in the horizontal position.

Type of Anaesthesia

Premedication with morphine-scopolamine or atropine, introduction with short-acting barbiturate. Muscular relaxation with succinylcholine, intubation, ventilation with oxygen-nitrous oxide mixture. When necessary additional doses of succinylcholine are given. Regular control of the pulse and blood pressure when the head-end is raised. In patients with a satisfactory circulation the blood pressure may be allowed to fall to 80 mm Hg, in a patient with hypertension or with cardiac disease the limit should be somewhat higher. Fall in blood pressure below these limits is readily corrected by placing the head-end lower.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Ösophagogastrosk pie bei N rkose mit vollständiger Muskelerschlaffung weist erh bliche V rt ile für d n Patienten und für den Untersuchenden auf. In erster Hand erscheint der Cricopharyngeusm skel nicht mehr al ein schwer überwindbares Hindernis, ber au h in a deren Hin ichten ist der Eingriff tech isch leichter durchf hrbar l bei Lokalbetäubung. Die Narkose kann einen Nacl t il mit ich führen, w il der niedere Sphinkter des *Ösophagus, auf Grund* der Musk lrelax t onen, erhöht P ssageschwierigkeiten bi tet. Wenn der Patient be Narkose von hori ontaler Rückenlage um 45 gesenkt wird (die Füsse t f) senken sich di Ba chorgan kaud l und l e Ausrichtung des Ösophagus gesel ieht, w lches w röntgen logisch dargest llt haben. E ist unsere Auffassung, d ine H bung des k pfendes während der Narkose ine geringe Gefahr bedeutet l rallel mit d Beoba htungen durch Röntgenuntersuchungen haben wi auch klinische Erf hru gen erzielen kö nen die zeigen dass die Schwierigkeit, di Cardia zu pa si ren durch dieses Verfahren sichtlich erleichtert wird.

REFERENCES

Acs ars, H. 1964 I tragene perforierende Oesophagusverletzu gen. *Chirurg* 531
Auroan D. R. Johnson, R. L. ad H nas, H. H. 1963 Penetrati g d perforating injuries of the esophagus. *Ann Otol* 72 935

Fig. 2. Lateral view Lower Patient horizontal Upper Patient tilted

swallow the sword while lying, but had found it impossible because of the pain it caused She thought that in this posture introduction of the sword was liable to injure the lower oesophagus which might be fatal

The roentgenologic finding of the change in the position of the oesophagus with posture and the experience of the sword swallower confirmed the clinical impression we have had namely that it is generally easier to find the opening of the cardia when the patient is tilted up towards the

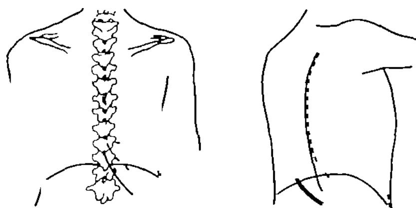


Fig. 3 Diagram illustrating change in curvature of catheter on change of posture Broken line Horizontal (supine) Continuous line Tilted.

vertical position than when he is laying horizontal. One might fear that the raised head-end of the examination table would give rise to anaesthesiological complications, but experience has shown this fear to be unfounded Strapping the patient to the examination table offers no difficulties. The risk of a falling blood pressure because of accumulation of blood in the legs is the only anaesthesiological objection to a raised head position. Anaesthesia weakens the physiological reflex mechanisms but if it is only superficial the tendency is less pronounced and as a rule, the patient tolerates the raised-head position well It is known that patients with large varices of the legs react stronger to change in position of the body and therefore such patients should be examined in the horizontal position

Type of Anaesthesia

Premedication with morphine-scopolamine or atropine, introduction with short-acting barbiturate. Muscular relaxation with succinylcholine, intubation ventilation with oxygen nitrous oxide mixture. When necessary additional doses of succinylcholine are given. Regular control of the pulse and blood pressure when the head-end is raised In patients with a satisfactory circulation the blood pressure may be allowed to fall to 80 mm Hg in a patient with hypertension or with cardiac disease the limit should be somewhat higher Fall in blood pressure below these limits is readily corrected by placing the head-end lower

ZUSAMMENFASSUNG

Die Ösophagogastroskopie bei Narkose mit [illegible]llständiger M[illegible]skelerschlaffung weist erheblich [illegible] V[illegible]rteile für den P[illegible]tienten und für den Untersuchenden auf In erster H[illegible]nd erschei[illegible]t der Cricopharyngeusmuskel nicht mehr als ein schwer überwindbares Hi[illegible]dernis, aber [illegible]uch i[illegible] and ren Hin[illegible]ichten ist [illegible]le Eingriff technisch leichter durchführba[illegible] al[illegible] bei Lokalbetäubu[illegible]g. Di[illegible] Narkose kann einen Nacht[illegible]l mit sich führen, weil der niedere Sphinkter des Ösophagus, auf Grund der *Muskelrel[illegible]xationen erhöhte P[illegible]ssageschwierigk[illegible]iten* bietet Wenn der Pa-tie[illegible]t bei Narkose von hori[illegible]ontaler Rückenlage um 45[illegible] gesenkt wird (die Füsse tief) senken si[illegible]h die Ba[illegible]chorgan[illegible] kaud[illegible]l und ein[illegible] Ausrichtung des Ösoph[illegible]gus geschieht welches w[illegible] röntge[illegible]logisch dargestellt haben. Es ist unsere Auff[illegible]s-su[illegible]g, da[illegible] ein[illegible] H[illegible]bung des K[illegible]pfendes w[illegible]hrend der Narkose eine geringe Gefah[illegible] bedeutet Parallel mit den Beoba[illegible]htungen durch Röntgenu[illegible]tersuchungen haben wir [illegible]uch klinische Erf[illegible]hrungen erzi[illegible]len kön[illegible]en die zeigen dass die Schwierig-k[illegible]t d[illegible] Ca[illegible]dia zu passieren durch dieses Verfahren [illegible]ebtlich erleichtert wird

REFERENCES

A[illegible], H 1961: Iatrogene perforierende Oesophagusverletzungen. *Chirurg* 331

V[illegible], B. B. Johnso[illegible] R. L. [illegible]d Harris, H. H 1963 Penetrating [illegible]d perforating injuries of the esophagus. *Ann Otol* 72 [illegible]

BOTELLA E., 1909: Nuova tecnica simplificada para las exploraciones esophagoscopicas. *Bol Laryng* Nov 1909

BRÜNINGS, W and ALBRECHT W., 1915 Direkte Endoscopie der Luft und Speisewege *Ferd Enke* Stuttgart

ELNER, A., nd DAHLBÄCK, O 1962: Perforation of th esophagus. *Acta Otolaryng* (Stockh) 54 279

HÜOIN W 1960 Zur Frage der Narkose für Endoscopien *Pract Ot hin laryng* (Basel) 22 66

JACKSON, C., and JACKSON, C. L 1949 Bronchoe phagology W B Saunders, Phila delphia

KILLIAN H 1901 cf Denk r and Kahler 1929 *Handbuch Hals Nas Ohrenheilk.*, 9 16

VON MIKULICZ, J 1881 cf Denk r and Kahler 1929 *Handbuch Hals Nas Ohr nheilk* 9 36

STARCK H 1913 *Ösophagosc pie* 2nd ed Kabitzsch Würzburg

S Ingelstedt M.D Dept of Otolaryngology
University of Lund Lund Sweden

R ceived May 6 1966

Acta oto-laryngologica 63, 23–31 (1967)

LARYNGEAL COMPLICATIONS OF PERCUTANEOUS CEREBRAL ANGIOGRAPHY

Continued Observations

M. Tos and A. Rosenklint
Glostrup, Denmark

From the Department of Otolaryngology (Head: Steen Johnsen) and the Radiological Department (Head: H. Eltorm), Glostrup Hospital, Copenhagen

Through a systematic laryngological examination of 34 patients undergoing percutaneous carotid angiography 5 patients presented laryngeal oedemas of varied size and spread on the same side. In another 5 patients both oedema and sugillations of the larynx were found extending in the cranial direction to the pharynx and the rhinopharynx. The cause and pathogenesis of the laryngeal oedema are discussed and it is concluded that the oedema is produced by the development and dissection of deep neck haematomas which give rise to localized congestion. Furthermore factors which might influence the formation of haematomas during and after puncture have been studied. Hereby it was found that the number of attempts to puncture might exert an influence, however this is not the sole explanation of the development of the haematoma.

From a study of 20 patients undergoing vertebral or coronary angiography via a catheter inserted from the axillary or the femoral arteries, no laryngeal complications were disclosed.

In a previous study (Helmøe & Tos, 1965) 13 patients with laryngeal complications, 3 of whom had severe laryngeal oedema, were found by a retrospective survey of records relating to 728 patients in whom percutaneous carotid angiography had been performed. Allergy, toxic injury of capillaries and localized laryngeal stasis caused by large haematomas in the neck were discussed as possible causes of the laryngeal oedema.

Since the above study was carried out on a retrospective basis, and since only patients with severe complaints such as stridor and hoarseness had been examined by the otologist, it was to be expected that the actual frequency of laryngeal changes in connection with percutaneous carotid angiography would be higher than generally supposed.

With the object of determining the cause and the pathogenesis, and in order to record the frequency of laryngeal changes, we have undertaken a systematic otolaryngeal study of a number of patients before and after

BOTELLA E., 1909: Nuo a tecnica simplificada para las explorationes esophagoscopicas. *Bol Laryng* Nov 1909
BRÜNINGS, W and ALBRECHT W 1915 Direkt Endoscopie der Luft und Speisewege *Ferd Enke* Stuttgart
ELNER, A nd DAHLBÄCK, O 1962 Perforation of the esophagus *Acta Otolaryng* (Stockh) *54* 270
HÜOIN W 1960 Zur Frag der Narkose für Endoscopien. *Pract Ot hinolaryng* (Basel) *22* 66
JACKSON C., and JACKSON C. L 1949 *Bronchoesophagology* W B Saunders, Phila delphia
KILIAN, H 1901: cf Denker and Kahler 1929 *Handbuch Hals Nas. Ohrenheilk., 9* 36.
VON MIKULICZ, J 1881 cf Denker and Kahler 1929 *Handbuch Hals Nas Ohr nh ilk* *9* 36
STARCK, H 1913: *Ösophagoscopie* 2nd ed. Kabitzsch Würzburg

S Ingelstedt M.D Dept of Otolaryngology
University of Lund Lund Sweden

Received May 6 1966

haematoma recorded After a period of 4–6 hours and again about 24 hours after the angiography the larynx, the pharynx and the neck were examined, including measurement of the neck circumference and recording of any complaints such as, e.g sensation of a lump in the throat, pains in the throat difficulty in swallowing, and respiratory distress Patients with objective changes in the larynx were observed closely until such changes had disappeared

RESULTS

In the 20 patients who underwent angiography with catheter no objective changes were found in the larynx, neither did these patients present any subjective symptoms from the throat or the airways.

Among the 54 patients in whom percutaneous carotid angiography was carried out only 12 patients had neither subjective symptoms nor any objective changes in the throat or the larynx. The remaining 42 patients all presented one or more subjective and/or one or more objective symptoms The frequency of the individual symptoms is shown in Table 1

Of *subjective complaints* pains in the throat were present in more than half the patients. In some cases, in particular in the patients with large haematomas of the neck the pains were severe Only 3 patients had subjective complaints without associated objective changes Twenty five patients presented one or more subjective complaints together with one or more objective changes. In 12 patients only objective changes were found which were of minor importance either a small haematoma or slight tenderness at the site of puncture

Among the *objective reactions* we naturally found tenderness on one side of the neck dominating The number of patients with increased neck circumference corresponds to the number of patients with neck haematomas. The increase in the circumference of the neck ranged between 1 and 5 cm, and was proportionate with the size of the haematoma. In 8 patients the haemat mas were large In six of these very large localized to the entire lateral surface of the neck from the supraclavicular fossa to the mastoid regi n In 5 of the 8 patients with large haematomas, objective changes were found in the larynx and all of them presented subjective complaints, most often pains n swallowing A a rule the small haematomas were localized to the site of puncture and were associated with slight tenderness of the neck, but only infrequently with subjective complaints. The haematomas disappeared in 5–10 days On the first day after the angiography small suggilations were observed around the site of puncture in 12 patients.

The *objective changes in the airways* are shown briefly in Table 2 but the f llowing comments re relevant

Isolated oedema of the arytenoid region was mild and transitory in either case In one case it was localized to the middle of the arytenoid region in the other to the same side a the angiography The oedema was present t the xamination 4 hours after angi graphy and had almost disappeared

angiography and at the same time the course of the angiographic procedure was registered carefully

In a previous study Berdal & Emblem (1951) performed laryngoscopy in 102 patients 2–5 days after percutaneous angiography They found suggilations in the larynx in 15 cases slight laryngeal oedema in 2 cases, and in 3 cases oedema and suggilations Fernándes, Lester & Thorshauge (1964) carried out direct laryngoscopy in 105 patients prior to and 1 hour after the angiography In the 54 patients in whom the investigation was performed under local anaesthesia no laryngeal complications arose whereas 14 of the 51 patients in whom angiography was performed under general anaesthesia developed laryngeal oedema to a degree from slight to moderate Therefore, these authors conclude that the laryngeal oedema is the result of a toxic effect of the contrast medium used together with the intubation

The present study relates to 54 patients with neurological disorders in whom percutaneous carotid angiography was carried out (in 3 patients a bilateral study was performed during the same session) Furthermore, we examined 20 patients in whom angiography was carried out with a catheter introduced and placed outside the carotid artery employing the Seldinger method In six of these patients a right vertebral angiography via the axillary artery was carried out and in 14 cases coronary angiography with injection of contrast medium in the ascending aorta.

The sex and age distribution of the 54 patients subjected to carotid angiography is fairly uniform the majority of the patients however were between 20 and 60 years of age In 8 patients angiography was carried out under intubation anaesthesia in the remaining patients under local anaesthesia with about 10 ml of 1% lidocain The angiography was made by the percutaneous route primarily via the common carotid and a rather blunt needle with an external diameter of 1 5 mm (ground to 45 degrees at the point) was used The angle of puncture was about 45 degrees, since we aimed at penetrating the anterior and posterior walls of the artery in order to ensure a favourable intraluminal position of the needle on withdrawal The contrast injection was made with a Gidlund high pressure syringe at 1 6 kg/sq cm and Urografin 60% (Schering) was given in a dosage of 10 ml per injection in adults, a somewhat lower dose being administered in children After the examination the site of injection was compressed for 2–20 minutes in most cases for 5–10 minutes In 2 patients physiological saline was injected instead of Urografin during an isotope study

At the coronary angiographies two volumes of 40 ml of Urografin 76% were injected into the ascending aorta In the vertebral angiographies the dosage was on an average 55 ml of Urografin 60% into the subclavian artery

The patients underwent laryngoscopy prior to the angiography and in particular any changes occurring in the larynx and on the neck were noted. The neck circumference was measured Immediately after the angiography the neck circumference was again measured and the dimension of the

haematoma recorded. After a period of 4–6 hours and again about 24 hours after the angiography the larynx, the pharynx and the neck were examined, including measurement of the neck circumference and recording of any complaints such as, e.g. sensation of a lump in the throat pains in the throat difficulty in swallowing, and respiratory distress. Patients with objective changes in the larynx were observed closely until such changes had disappeared

RESULTS

In the 20 patients who underwent angiography with catheter no objective changes were found in the larynx neither did these patients present any subjective symptoms from the throat or the airways.

Among the 54 patients in whom percutaneous carotid angiography was carried out only 12 patients had neither subjective symptoms nor any objective changes in the throat or the larynx. The remaining 42 patients all presented one or more subjective and/or one or more objective symptoms The frequency of the individual symptoms is shown in Table 1

Of subjective complaints pains in the throat were present in more than half the patients. In some cases, in particular in the patients with large haematomas of the neck the pains were severe Only 3 patients had subjective complaints without associated objective changes Twenty five patients presented one or more subjective complaints together with one or more objective changes. In 12 patients only objective changes were found which were of minor importance either a small haematoma or slight tenderness at the site of puncture

Among the *objective reactions* we naturally found tenderness on one side of the neck dominating. The number of patients with increased neck circumference corresponds to the number of patients with neck haematomas. The increase in the circumference of the neck ranged between 1 and 5 cm, and was proportionate with the size of the haematoma. In 8 patients the haematomas were large, in six of these very large, localized to the entire lateral surface of the neck from the supraclavicular fossa to the mastoid region. In 6 of the 8 patients with large haematomas, objective changes were found in the larynx and all of them presented subjective complaints, most often pains on swallowing. As a rule the small haematomas were localized to the site of puncture and were associated with slight tenderness of the neck, but only infrequently with subjective complaints. The haematomas disappeared in 5–10 days. On the first day after the angiography small suggillations were observed around the site of puncture in 12 patients.

The *objective changes in the airways* are shown briefly in Table 2, but the following comments are relevant

Isolated oedema of the arytenoid region was mild and transitory in either case In one case it was localized to the middle of the arytenoid region in the other to the same side as the angiography The oedema was present at the examination 4 hours after angiography and had almost disappeared

angiography and at the same time, the course of the angiographic procedure was registered carefully

In a previous study Berdal & Emblem (1951) performed laryngoscopy in 102 patients 2–5 days after percutaneous angiography They found suggilations in the larynx in 15 cases slight laryngeal oedema in 2 cases, and in 3 cases oedema and suggilations Fernández, Lester & Thorshauge (1964) carried out direct laryngoscopy in 105 patients prior to and 1 hour after the angiography In the 54 patients in whom the investigation was performed under local anaesthesia no laryngeal complications arose whereas 14 of the 51 patients, in whom angiography was performed under general anaesthesia developed laryngeal oedema to a degree from slight to moderate. Therefore these authors conclude that the laryngeal oedema is the result of a toxic effect of the contrast medium used together with the intubation

The present study relates to 54 patients with neurological disorders, in whom percutaneous carotid angiography was carried out (in 3 patients a bilateral study was performed during the same session) Furthermore we examined 20 patients in whom angiography was carried out with a catheter introduced and placed outside the carotid artery employing the Seldinger method In six of these patients a right vertebral angiography via the axillary artery was carried out and in 14 cases coronary angiography with injection of contrast medium in the ascending aorta

The sex and age distribution of the 54 patients subjected to carotid angiography is fairly uniform the majority of the patients however were between 20 and 60 years of age In 8 patients angiography was carried out under intubation anaesthesia, in the remaining patients under local anaesthesia with about 10 ml of 1% lidocain The angiography was made by the percutaneous route, primarily via the common carotid and a rather blunt needle with an external diameter of 1.5 mm (ground to 45 degrees at the point) was used The angle of puncture was about 45 degrees, since we aimed at penetrating the anterior and posterior walls of the artery in order to ensure a favourable intraluminal position of the needle on withdrawal The contrast injection was made with a Gidlund high pressure syringe at 1 6 kg/sq cm and Urografin 60% (Schering) was given in a dosage of 10 ml per injection in adults, a somewhat lower dose being administered in children After the examination the site of injection was compressed for 2–20 minutes in most cases for 5–10 minutes In 2 patients physiological saline was injected instead of Urografin during an isotope study

At the coronary angiographies, two volumes of 40 ml of Urografin 76% were injected into the ascending aorta In the vertebral angiographies the dosage was on an average 55 ml of Urografin 60% into the subclavian artery

The patients underwent laryngoscopy prior to the angiography and in particular any changes occurring in the larynx and on the neck were noted The neck circumference was measured Immediately after the angiography the neck circumference was again measured and the dimension of the

TABLE 2 *Objective changes in respiratory tract after percutaneous carotid angiography*

Case no.	Degree of laryngeal complication	Numbers of cases	Haematoma of the neck	Hoarseness	Stridor	Local anesth. in ml	Numbers of punctures	Contrast in ml	Needle in carotid artery	Age Sex
15	Isolated oedema of the	2	–	–	–	5	10	35	External	68 m.
16	arytenoid reg.		Little	–	–	20	10	20	Common	51 m
2	Isolated oedema of the piriform fossa	1	Big			30	> 30	30	Internal	18 f
30	Oedema of piriform fossa	2	Big	–		8	5	10	Common	21 f.
50	arytenoid region and ventricular fold.		Big			10	5	–	Common	55 m.
4	Oedema and suggillations	3	Moderat		–	9	2	20	Common	72 m.
33	of piriform fossa,		Littl		–	10	1	10	Common	21 f.
32	hypopharynx and pharynx		Moderat	–	–	30	5	31	Common	18 f.
9	Oedema and suggillations of	2	Big/big	+	–	10/10	30/30	38/38	Comm./Int	60 f.
11	piriform fossa, arytenoid region, ventricular fold, hypopharynx, epiglottis, pharynx and rhinopharynx		Big/big	+	+	10/10	7/7	38/38	Comm./Int	71 f.

TABLE 1 *Frequency of subjective and objective symptoms from throat and larynx in 54 patients after percutaneous carotid angiography*

	Number of patients
Pains in th throat	28
Sensation of a lump in the throat	20
Pains on swallowing	18
Sore throat	34
Increased neck circumference	27
Haematoma of the neck	27
Large	8
Moderate	8
Small	11
Suggilations of the neck	12
Objective laryngeal changes	10
Hoarseness	6
Stridor	2

24 hours after angiography In these cases no pronounced haematomas were seen

Isolated oedema of the piriform fossa on the same side as the angiography was found in only one case The piriform fossa was obliterated but there were no suggilations The oedema subsided in 2 days This patient had a large neck haematoma

Oedema of the piriform fossa the arytenoid region and the false vocal cord on the same side as the angiography was found in 2 patients, both of whom had large neck haematomas. In Case No 50 there were also hoarseness and slight stridor which disappeared in some hours

Oedema and suggilations of the piriform fossa the lateral and posterior walls of the hypopharynx and pharynx of the same side were found in 3 patients. At the initial examination 4 hours after angiography only moderate oedema was found The next day the oedema had subsided but then there were suggilations of the mucous membrane of the piriform fossa the hypopharynx and the pharynx extending down into the oesophageal opening The mucous membrane was diffusedly cyanotic and succulent The changes subsided in a few days and had disappeared completely in a week On the third day after angiography patient No 32 presented suggilations also of the subglottic region and of the rhinopharynx

Oedema and suggilations of the piriform fossa the arytenoid region the false vocal cord the hypopharynx the pharynx and the rhinopharynx as well as of the epiglottis of the same side were found in 2 cases The group of patients resembles the former group only that the changes are more pronounced and more diffuse In both patients bilateral angiography was carried out in the same session and a large haematoma developed on both sides In both cases hoarseness developed and in Case No 48 also stridor

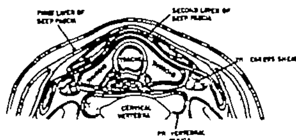


Diagram of Cervical Fascia Transverse Section

Fig. 1 Extension of the haematoma in relation to the cervical fascia

submucosa, but nevertheless has given rise to transitory congestion. This presumption is supported first by the fact that the changes were of the same character as those seen in connection with suggillations, only that they have been milder and less extensive. Second, it has been a characteristic feature of the severe cases that the suggillations occur at a later time than the oedema and third, that this time interval increases with decreasing severity.

It has been discussed previously whether the oedema could be caused by allergy, but none of the patients was allergic. However, patient No 35 developed urticaria on the neck during the examination, but it could not be decided whether this eruption was due to the contrast medium, the painting with iodine, or some other factor. This patient had no laryngeal complications.

Furthermore it might be supposed that a toxic effect of the contrast medium could give rise to the oedema. Patient No 50, who received an injection of physiological saline instead of a contrast medium in connection with the isotope test, developed oedema of the piriform fossa, the aryregion, and the false vocal cord on the same side, indicating at least that toxic effect is no prerequisite for the development of laryngeal oedema. In some cases the dosage of contrast medium was extremely low (patients Nos 30 and 33); in other cases the internal carotid artery was injected (patients Nos. 2, 9 and 48), from where only limited quantities of contrast medium may be presumed to reach the larynx by reflux from the internal to the external carotid arteries. That a toxic capillary lesion of the larynx is less probable is confirmed also by the fact that none of our patients who underwent vertebral or carotid angiography involving large injections of contrast medium via a catheter developed laryngeal oedema.

Our results seem to be inconsistent with the findings of Fernándes *et al* who found complications only in generally anaesthetized and intubated patients. These cases comprise mainly bilateral carotid angiographies and direct vertebral angiographies. This factor in conjunction with the control laryngoscopy performed very early indicates that only the most severe and cases of oedema developed early were recorded.

occurred. Six hours after the angiography there was pronounced oedema of both piriform fossae of the arytenoid region and of both false vocal cords. The oedema persisted for 4 days. On the day after the angiography there was also oedema of both valleculae epiglotticae besides of suggilations of the piriform fossa, the hypopharynx and the pharynx. Two days after angiography the suggilations had extended along the posterior wall of the pharynx to the rhinopharynx as far as to the base of the skull. Furthermore the suggilations spread to both valleculae epiglotticae. The suggilations subsided in 14 days. In Case No. 9 suggilations were observed also in the subglottis and in the upper part of the trachea.

Hoarseness was observed in 6 cases and in 3 of these laryngeal oedema was also present. In the remaining 3 cases the angiography was carried out under general intubation anaesthesia but no objective changes were observed in the larynx. In the latter cases the hoarseness disappeared in a few hours and it is most likely that it was caused by the intubation.

DISCUSSION

In the patients presenting the most severe laryngeal complications, comprising both oedema and suggilations, the reactions developed according to the following pattern. In all 5 patients the initial examination 4–6 hours after the angiography revealed oedema of the mucous membrane in the piriform fossa or the arytenoid region and in severe cases also of the false vocal cords of the same side. On examination the following day the oedema had subsided in the less severe cases but suggilations were now present in the same regions. In the severe cases the suggilations appeared early and the oedema persisted for a longer period of time. In all the patients the suggilations extended from the piriform fossa in the cranial direction along the lateral and posterior walls of the hypopharynx, along the posterior wall of the pharynx and in the severe cases to the rhinopharynx and the base of the skull.

The occurrence of these suggilations may be the result of a deeply located haematoma which dissects into the retrotracheal space and in particular into the retro-oesophageal space (Fig. 1) and even into the retropharyngeal space between the pharynx and the prevertebral fascia (Fig. 2) (Patient 40, 9). It may also extend in the distal direction to the subglottis and the trachea (Patient 32, 9). Generally the haematoma also spreads in the superficial direction and gives rise to the more visible superficial haematomas of the neck.

During the spreading of the haematoma, the blood infiltrates and compresses the muscles, the connective tissue spaces and the submucosa, resulting in localized venous congestion and consequently in oedema of the larynx and the hypopharynx.

In cases where only an isolated laryngeal oedema has been found it must be presumed that the haematoma has not extended as far as into the

TABLE 3 *Number of attempts to puncture in relation to the frequency of complications*

Number of attempts at puncture	Number of patients	Haematoma					Laryngeal complications	
		Small	Moderat	Large	Total	%	Number of patients	%
1–2	10	3	1	0	4	40	2	20
3–5	16	3	2	0	5	31	2	12
10	9	3	1	1	5	55	1	11
20	8	1	2	2	5	63	2	25
More than 30	2	1	1	1	3	100	1	33

partly because of the low figures and partly because the number of patients seen by the individual examiners differed widely. By contrast, an increased incidence of complication is seen when several examiners have been working, which is the case when the first examiner has been less experienced, or more frequently if the puncture has been extremely difficult. Therefore this group is more an indication of a large number of attempts to puncture in which case, as shown in Table 3, a higher frequency of complications must be expected.

Finally it can be discussed whether the technique applied according to which we aim at perforating the posterior wall is less appropriate with a view to the risk of complications. However, a systematic basis for comparison is lacking and consequently this aspect cannot be elucidated further.

TABLE 4 *Examiner in relation to frequency of complications*

Examiner	Patients		Haematoma			Laryngeal complications
	Number	%	Small	Moderate	Large	
A	2	4	1	0	0	1
B	6	13	0	1	2	1
C	17	37	6	1	0	2
D	7	15	2	1	1	2
E	7	15	1	1	0	0
Several	7	15	1	2	2	2

CONCLUSION

It has been proved that the frequency of laryngeal complication from percutaneous carotid angiography is high, laryngeal complications being found in about 20% of the patients comprising the present study. The most severe complications are found in connection with bilateral angiographies.

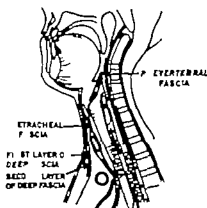


FIG. 2 The cra ial xtension of the ha matomas in relation to the cervical fascia

Although we have revealed the probability that it is the mechanical trauma inflicted on the neck during the puncture that causes the laryngeal complications it is more difficult to understand why some patients develop deep haematomas whereas others do not From Table 2 it appears directly that the number of attempts to puncture *per se* cannot be of decisive im portance in particular patient No 33 should be mentioned in this con nection In this case only one puncture was made but nevertheless this patient developed severe laryngeal changes The relationship between the number of attempts to puncture and the frequency of complications is il lustrated more clearly in Table 3 which presents data of the 46 patients who were recorded with equal thoroughness both with regard to the oto-logical and the roentgenological findings

Without discussing the technique of puncture in detail it should be pointed out that the puncture was carried out in two stages First the needle is inserted gently through the skin the subcutis and the muscle until it touches the artery Then the artery is harpooned with a quick forward jerk. We have designated this quick movement "attempt to puncture

As appears from the table several attempts will often be required This is the case when the pulse is not easily palpated and the artery is searched almost "blindly

It will be seen that even in the case of very few attempts to puncture (1–5) the frequency of small and moderate haematomas is high (30–40%) but no large haematomas develop This high frequency is not surprising where arterial puncture is concerned and even very small haematomas are recorded As would be expected an increased number of punctures will result in an increase in both haematomas and laryngeal complications However *the low figures indicate a tendency only*

The problem relating to the importance of the examiner for the frequency of complications is elucidated in Table 4 It appears from this table that haematomas and laryngeal complications occur for all examiners without any tendency to accumulation Thus personal variations in the applied technique are hardly decisive but a more detailed analysis is not possible

Acta oto-laryngologica 63, 33–41 (1967)

EVALUATION OF EWALD'S SECOND LAW

AN ELECTRONYSTAGMOGRAPHIC STUDY

Y. N. MEHRA and B. DAS MOUDGIL
Chandigarh, India

From the Department of Otolaryngology (Head: Ass. Prof. Y. N. Mehra) The Institute of Postgraduate Medical Education and Research, Chandigarh

To evaluate Ewald's second law forty normal young adults had caloric tests performed in both supine and prone position. Electronystagmography was used. The values of nystagmus show individual variation, these being more marked in total beats and total amplitude. The direction of nystagmus has a definite relationship with the direction of the endolymph flow. There is no difference in the right and left ears in our study. Intensity of nystagmus shows a higher response to cold stimulation. The responses in the prone position are much less than in the supine position. The total ampullofugal responses show no significant difference from those of total ampullopetal responses, thus contradicting Ewald's second law in man.

The experimental observations of Ewald on the pigeon semicircular canal had led to a certain rule for the interpretation of the defects of semicircular canal stimulation. He noted that a movement of endolymph directed towards the ampulla (ampullopetal) in the horizontal semicircular canal of pigeon elicited a greater response from eyes and head than did a flow in the opposite direction (ampullofugal). The reverse was true for vertical canals, i.e. ampullofugal current provokes a stronger response than ampullopetal. This is known as Ewald's second law.

Bárány (1906) by his clinical testing, McNally and Tait (1925) by their ablation experiments on frog labyrinth, Montandon (1961) with rotatory tests and electronystagmography, Groen (1961) with cupulometric study on unilateral functioning labyrinth in man and Stahle (1961) with pigeon experiments have all supported this law.

But the electrophysiological studies in various animals by Groen, Löwenstein & Vendrick (1952), Dohlman (1961) and Ledoux (1961) give evidence contrary to the law.

Henriksson (1956) and Aschan (1955) using hot and cold caloric tests and Hood (1961) by his cupulometry experiments also challenged the same. Thus this law still remains controversial.

The aim of the present study was to collect evidence in favour of or against Ewald's second law. This work comprised a study of vestibular function in normal individuals by caloric stimulation.

When caloric stimulation is applied, movement of the endolymph in the

The examination has shown that laryngeal complications can hardly be the result of a toxic damage to capillaries in the larynx because of the contrast medium On the contrary it is made probable that the rather traumatic puncture produces deep haematomas which infiltrate the muscles and especially the paratracheal and paraoesophageal spaces This expanding process gives rise to local congestion as the cause of the laryngeal oedema

ZUSAMMENFASSUNG

Bei einer systematischen laryngologischen Untersuchung von 54 Patienten bei denen eine percutane zerebrale Arteriographie gemacht war wurde bei 3 Patienten ein Kehlkopfödem von verschiedener Grösse und Ausbreitung gefunden Bei 5 anderen Patienten wurden im Kehlkopf Ödem sowie auch Sugillationen gefunden Diese breiten sich von hier cranial bis zum Pharynx und Rhinopharynx aus. Es wurde die Ursache und die Pathogenese des Kehlkopfödems diskutiert und gefunden dass das Ödem nicht durch eine toxische Beschädigung der Kehlkopfkapillaren wegen Kontrasteinspritzung verursacht wird sondern durch Entstehung und Ausbreitung der tiefen Halshämatome die eine venöse Stauung verursachen Es wurde auch der Einfluss der verschiedenen Faktoren auf die Entstehung der Halshämatome während und nach der Punktur untersucht Es wurde gefunden dass die Anzahl der Punkturversuche einen Einfluss auf die Entstehung der Halshämatome hat, dies ist aber nicht die einzige Erklärung für Entstehung der Halshämatome

Bei der Untersuchung von 20 Patienten bei denen eine Vertebralis oder Coronararteriographie mit einem Katheter der in die Arteria axillaris oder Arteria femoralis gemacht war wurden keine Kehlkopfkomplikationen gefunden

REFERENCES

Berdal, P and Emblem, L., 1951 Percut neous carotid angiography *Acta Psychi t Scand* **26** 1

Fernández, A Lester, J and Thorsháuge, C., 1964 Lary xød m fter cerebral rt riografi *Nord Med* **72** 1290

Helmsøe, L nd Tos, M 1965 Laryng l complicati ns of percut eous cerebral ngiography *Acta Otolaryng* (Stockh) **60** 175

M T MD Dept f Ot larg g logy
Glostrup H pit l
Copenhag n D nmark
A Rosenklint MD Dept of Radi logy
Glost up Hospital
Copenh g n Denma k

R ceived June 10 1966

Application of electrodes

Bitemporal pure silver electrodes were used for recording horizontal nystagmus. The ground electrode was in the form of a silver clip holding the lobule of pinna.

The electrodes were connected through covered wires to Galileo's type nystagmograph. The preamplifiers are of A.C. type but a long time constant (4.5 sec) was used to record adequately the slow speed of nystagmus.

Caloric stimulation

The irrigation of the ears was done with 250 cc of water at 30 C or 40 C. This stimulation lasted 40 seconds. The temperature of the water was controlled with thermostats.

ANALYSIS

Any vegetative reaction in the form of nausea, vomiting, or sweating was noted. The main reaction to the caloric stimulation was determined by a careful analysis of the nystagmograph under the following headings

1 Total duration of Nystagmus (TD)
2 Latent period of onset of nystagmus (LP)
3 Total number of beats (TB)
4 Total amplitude (TA)
5 Maximum speed of slow component or maximum slow speed (MSS)
6 Direction of nystagmus.

Analysis of data

(a) *Vegetative reaction* On interrogation all persons except three complained of dizziness although nystagmus was recorded in all. This shows that dizziness does not always accompany nystagmus. In general nausea and sweating were more marked with hot stimulation than with cold

(b) *Nystagmus* Mean and standard deviation (S.D.) of various values

TABLE 1 *Cold caloric stimulation.*

		RCS	LCS	RCP	LCP
TD	Mean	182.7	160.0	133.0	130.0
	s.d.	45.0	26.0	14.0	26.0
LP	Mean	25.4	24.0	27.0	28.0
	s.d.	4.0	2.0	3.0	3.0
TB	Mean	228.3	213.5	138.3	141.0
	s.d.	61.0	50.0	38.0	30.0
TA	Mean	1268.0	1364.0	788.4	741.0
	s.d.	324.0	351.0	224.0	178.0
MSS	Mean	14.3	13.0	9.5	9.34
	s.d.	4.0	4.0	2.0	2.0
Direction of nystagmus		Left	Right	Right	Left

semicircular canals results Depending upon the position of the horizontal canal ampulla movements towards and away from the ampullary end occur

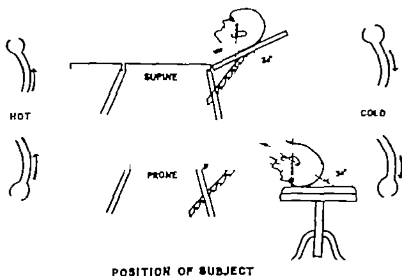
The responses from lateral semicircular canal stimulation in supine and prone position were recorded by electronystagmography This advantage of gravity in the reversal of fluid current in the semicircular canal is used The nystagmic responses have been analysed

SUBJECTS

Caloric stimulation was used in forty normal adults in both prone and supine positions None of these subjects had a history of either a local or general disease and was on any medication such as barbiturates, anti histamines or alcohol The subjects were divided into two groups of twenty each The first group had cold (30 C) stimulation in prone and supine position and the second group had hot (44 C) stimulation

PROCEDURES

The test was conducted in a quiet semidarkened room The subject was made to lie supine on a table with head-end raised to an angle of 30 from the horizontal to bring the horizontal semicircular canal to the vertical plane The position brought the subject s lateral semicircular canals in the vertical plane with ampulla upwards (Fig 1) After performing the caloric test in right and left ears the position of the subject was reversed so that he now lay prone on the table with the head supported on a separate stool at a lower level than the main table and head adjusted so that the line joining the external auditory meatus with the external canthus of eye was again vertical This position again brought the lateral semicircular canal into vertical plane but this time with ampulla upwards



POSITION OF SUBJECT

FIG 1

The results of ampullopetal and ampullofugal endolymph flow can be compared under the following headings

(i) Cold and hot sensitivity
(ii) Supine and prone sensitivity
and
(iii) Total ampullopetal and total ampullopetal response

(i) *Cold and hot sensitivity*

If the hot (44 C) and cold (30 C) water irrigations are equal stimuli to the labyrinth, then the response from such stimulation can be used for evaluation of Ewald's law

The data of the supine position have been compared for both hot and cold stimulation. The difference of the means and standard error and their significance are given in Table 3

The responses to hot and caloric stimulation are given equally in respect of total duration, total beats and total amplitude Maximum eye speed shows a higher value in cold than in hot. Aschan, Bergstedt & Stahle (1956) reported no significant difference between MSS in hot and cold Mehra (1964) reported a greater mean value for hot than for cold It is apparent that except for the maximum slow speed, no value shows any significant difference. Thus the petal flow and fugal flow elicit equal reac tions This observation contradicts Ewald's second law Results of com parison of maximum slow speed show that the response to fugal flow is more than to petal flow which is just the reverse of the postulate of Ewald's law

In the face-down position, the cold gives an equal response to hot in total amplitude, total beats and maximum low speed but the total dura tion is significantly lesser than that in the hot. Now cold elicits a petal flow So again the petal flow acts either as an equal stimulus or even a weaker stimulus than the fugal This again contradicts Ewald's law

Jongkees (1948) found that the difference in the duration or renction after irrigation with cold and hot water in the reversed position is almost absent

McNally *et al* (1948) report the cold stimulus to be more effective than the hot in 65% of their cases, both in face-up and face-down positions.

TABLE 3 *Hot and cold sensitivity*

	D.M.	S.E.	Significance
TD	4.0	6.9	D.M. < 2 S.E.
LP	2.1	0.6	D.M. < 2 S.E.
TB	9.7	12.7	D.M. < 2 S.E.
TA	196.3	161.4	D.M. < 2 S.E.
MSS	1.9	0.8	D.M. > 2 S.E.

Difference between means greater than twice the standard error is significant

TABLE 2 *Hot caloric stimulation*

		RHS	LHS	RHP	LHP
TD	Mean	160 8	164 6	143.2	141 7
	S.D	18.3	51 0	14.5	15.26
LP	Mean	27 9	27 6	29 7	30.75
	S.D	1 9	2.2	3.75	4 4
TB	Mean	210 0	212.4	154.3	156.3
	S.D	29.3	43.3	3.78	47 0
TA	Mean	1118.6	1124.55	760 1	792.65
	S.D	217 4	250 8	259 0	250 6
MSS	Mean	13.1	12.3	9 0	8.78
	S.D	4.8	3.5	2.81	2.55
Direction of nystagmus		Right	Left	Left	Right

of nystagmus in two positions of the subject with cold and hot stimulation are shown in Tables 1 and 2 Certain abbreviations have been used in the test (RCS = right cold supine LCS = left cold supine RCP = right cold prone LCP = left cold prone

From the table it is obvious that the latent period is the most constant value but as it depends more on the structure of temporal bone and middle ear its significance in assessment of labyrinthine function is questionable

Maximum slow speed or intensity of nystagmus is the next most constant value This supports the view of Koch *et al* (1959) that eye speed recording was most important in evaluating a nystagmic response

(c) *Direction of nystagmus* Ewald s first law states that slow movement of the eye is in the same direction as that of endolymph current The direction of endolymph flow is reversed due to the opposite effect of gravity when position is changed from prone to supine. In the present series the direction is reversed in all cases with change of position In addition it is in conformity with the results of Bárány (1906) and McNally *et al* (1948) This supports Bárány's "Physical theory of caloric stimulation where he concludes that convection current of endolymph fluid are the cause of stimulation of cupular receptors

(d) *Directional preponderance* An analysis of the right beating and left-beating nystagmus did not reveal any directional preponderance

(e) *Right and left ear sensitivity (canal paresis)* It was analysed by "analysis of variance" A statistical analysis of variance between the right and left sensitivity (canal paresis) did not reveal any significant differences.

(f) *Ampullopetal and ampullofugal sensitivity* The direction of the fluid movement in relation to the ampulla in the supine and prone position is as follows

(1) Supine — cold and Prone — hot *ampullofugal*

(2) Supine — hot and Prone — cold *ampullopetal*

(iii) *Total ampullopetal and total ampullofugal response*

Table 6 shows the comparison of total ampullopetal response and total ampullofugal response. None of the values as the result of petal and fugal flow shows significant difference. This shows that the law does not hold good in humans.

DISCUSSION

Originally the study was planned to get comparable observations on the same ear with the same stimulus. *Only the position of the person* (and hence of the lateral semicircular canal) was changed so that the fluid current was reversed. No significant difference was noted in the sensitivity of the right and left ear or in the hot and cold stimulus in one position.

It has been shown that the total ampullopetal and total ampullofugal fluid flow sensitivity does not have any difference. This contradicts Ewald's second law.

When comparing results from experiments using different stimuli all the essential differences must be clearly understood. Ewald experimented on pigeons and he used mechanical pressure to stimulate a semicircular canal. In the present study hot and cold caloric stimuli were used and the subject was man. So the results are not strictly comparable. Dohlman (1961) pointed out that the ability of peripheral sense organs in the crista to reach both the ampullopetal and ampullofugal endolymph movements does exist. He believes that there is a phylogenetic difference in the vestibular nuclei and central connection to evaluate the modulations in resting frequency. All can respond to increase in the action potential frequency, lower animals cannot respond to a decrease, birds only to a certain extent and man apparently equally well to increase and decrease.

Hallpike (1961) suggested that within the normal working range of the semicircular canal this inequality does not exist and that the canal responses then exhibit a directional equality. He thought that Ewald's results were affected by amalgam interfering with resting *potentials*.

Hood (1961) and Stahle (1961) used electronystagmographic study in rotating tests and found evidence against the law. One interesting observation in this study is that there is very significant diminution of responses in the prone position as compared to the supine position in both types of ear irrigation.

McNally *et al.* (1948) obtained a greater response in supine position in 4% of cold caloric stimulation, while in 13% the response was equal and in 13 it was actually more in prone position. In hot caloric stimulation also 72% of cases showed a better nystagmic response in supine position, while in 10% of cases the response was equal and in 18% the prone response was greater.

Jongkees (1948) had observed that the nystagmus is generally of shorter duration when the body is upside down than when in the normal position.

TABLE 4 *Cold caloric stimulation in supine and prone position*

	Difference between means D M.	S E.	Significance
TD	20 7	6.2	D M. > 3 S.E.
LP	1 76	0 63	D.M > 2 S.E.
TB	81 2	8.8	D.M. > 3 S.E.
TA	549 76	104 1	D M > 3 S.E.
MSS	5 14	0.30	D M > 3 S.E.

TABLE 5 *Hot caloric stimulation in supine and prone position*

	Difference between means D M	S.E.	Significance
TD	22.8	2 6	D.M. > 3 S.E.
LP	2.5	0 71	D.M. > 2 S.E.
TB	55 9	6.5	D M. > 3 S.E.
TA	351 1	93.5	D M. > 3 S.E.
MSS	3 8	0 44	D.M. > 3 S.E.

(ii) *Supine and prone response*

From Tables 1 and 2 it is obvious that the nystagmic response in supine position is much more than that in prone position To judge whether this difference is statistically significant the differences between the two responses have been subject to test of significance" Tables 4 and 5 show the significance of the reading in cold and hot stimulation respectively

The total duration total beats total amplitude and maximum slow speed of the eye in supine position are very significantly higher than those in prone position On the other hand the latent period is significantly less than that in prone position

Table 5 shows the time in hot caloric stimulation in supine (RHS + LHS) and prone position (RHP + LHP) As is obvious, results in the supine position are very significantly higher than those in prone position The latent period is significantly shorter than that in the prone

As the findings are higher in the supine position for both hot and cold stimulation these cannot be of any help for studying Ewald s law

TABLE 6 *Total ampullopetal and total ampullofugal response*

	D M	E.	Significance
TD	4.3	5 0	D M. < 2 S.E.
LP	0 40	0.59	D.M. < 2 S.E.
TB	8.3	9.25	D M < 2 S.E.
TA	91.5	100 1	D.M < 2 S.E.
MSS	0 6	0 6	D M < 2 S.E.

stärker hervortraten. Die Richtung des Nystagmus hat eine bestimmte Beziehung zur Richtung des End lymph-Flusses. Unsere Untersuchungen zeigten keinen Unterschied in den beiden Ohren. Die Intensität des Nystagmus zeigte eine grös sere Ansprechun g auf Kälte-Anregung. Die Reaktionen in der Bauchlage sind geringer als in der Rücke lage. Die totalen ampullofugalischen Wirkungen igten k inen bedeutungsvollen Unterschied gegenüber jenen der totalen mpullopetalenen Erwiderungen, was dem Ewaldschen zweiten Satz widerspricht.

REFERENCES

Aschan, G 1955 The cal ric test—a ystagmographic study *Acta. Soc. Med. Upsal.*, 60 99

Aschan, G., Bergstedt M., and S ahle, J 1956 Nystagmography *A t Otolaryng* (Stockh.) S ppl. 129

Dohlman, G., 1961 Proc. of the International Symposium on problems i Otoneurology *Act Otolaryng* (Stockh.) S ppl. 159 16

Ew ld, J R., 1892 Quoted by McNally & Stuart (1953)

Groen, J J 1961 Proc f the International Symposium probl m i Otoneurology *Act Otolaryng* (Stockh.) S ppl 159 42.

Henriksson N. G., 1956 Speed f slow component nd duratio in caloric ystagm s. *Act Otolaryng* (Stockh.) S ppl. 125

Hood, J D 1961 Proc. of the I tern tional Symposi m on problems i Otoneurology *Act Otolaryng* (Stockh.) Suppl. 159 50.

Jongkees, L. B. W 1948 Caloric test f labyri th. *Arch Otolaryng* (Chic.) 48 402.

Koch, H., Henriksson, N G Lundquist A and Andersson, G 1959 Directional preponderance nd spontaneous ystagm in ey peed recordi g *Act Otolaryng* (Stockh.) 50 517

Ledoux, A., 1961 Proc. of the I ternational Symposi m on problems in Otoneurology *Acta Otolaryng* (Stockh.) Suppl 159 25

McNally W J d Stu rt E. A., 1953 Examin tion of the labyrinth in rel tion t it physiology nd nonsappuratiy disease. A ma ual f Amer Acad. Ophthal. Otolary g. Chicago.

McNally W J Stuart E. A., Jamieson, J S., and Ga ton, G 1948 Some experiment with caloric stimulation f the human labyri th t study the relativ alues f mpull petal nd mpullof gal endolymphatic flow (Ewald' l ws) *T Amer Acad. Ophthal & Otol ryng* 52, 513

McNally W J and Tait J 1925 Abl tio experiments on the labyrinth of the frog *Am J Physiol* 75 155

Mehra, Y N 1964 The effect of nticonv lsant medication on estibula function.—An electronystagmographic st dy *J Laryng* 78, 530

Mont nos, A., 1961 Proc. of the Intern tional Symposium on problems i Otoneurol ogy *Act Otolaryng* (Stockh.) Suppl 159 67

S ahle J 1958 Electronystagmography in the caloric and rotatory tests. A clinical study *Act Otolaryng* (Stockh.) Suppl. 137

— 1961 Proc of the International Symposi m on probl ms of Otoneurology *Act Otol ryng* (Stockh.) S ppl. 159

Stu rt E. A 1948 Quoted by McNally *et al* (1948)

Received F bruary 23 1966

Dept of Otolaryngology Th Institut f Postgraduat Medical Education and Research, Chandigarh India

He did not notice any difference in the duration of reaction between hot and cold stimulation in the reversed position whereas this existed in the normal position cold produced a longer duration nystagmus than the hot

These results show that position may have an effect on the response of the horizontal semicircular canal McNally *et al* (1948) quote the different studies of de Juan and Lorente de No and state that their results varied with the position of the animal s head in space

Jongkees felt two factors namely that influence of the otoliths and influence of vascular activity may be responsible, although his experiments could not settle the problem

Stuart (1948) postulated that gravity might act on the cupula thus making cold more effective than the hot but the effect will be cancelled on *reversal of the head position*

Vascular congestion

In the present study in prone position the person s head was kept lower than the heart level The venous congestion in the labyrinth may be a factor responsible

Cold irrigation gives rise to vasoconstriction and hot irrigation gives rise to vasodilation So if we presume that vascular congestion depresses the labyrinthine function then hot caloric irrigation should be a much weaker stimulus than the cold irrigation especially in the head-down position But our studies reveal no significant difference between the two responses.

McNally *et al* (1948) in their studies did not keep the head of the patient below the heart level but even then response in this position was less than in supine

Jongkees conducted tests with the head backwards (120) but face upwards and observed no difference in response Jongkees also gave amyl nitrite to subjects and did caloric tests He observed that the influence of vasodilatation on the time of latency and the frequency of nystagmus seems to be nil but the nystagmus is strong and more easily measured because it starts and stops very abruptly Thus the available evidence does not seem to explain the lower response in face-down position on vasodilatation or vascular congestion alone

ACKNOWLEDGMENTS

We are deeply grateful to Dr G M Taneja, Professor and Head of the E.N T Dept., Medical College Amritsar for his encouragement

ZUSAMMENFASSUNG

Um Ewalds zweiten Satz auszuwerten wurden vierzig normale junge Erwachsene in Rücken wie in Bauchlage kalorischen Untersuchungen unterzogen Es wurde Elektronystagmographie verwendet Die Nystagmuswerte zeigten individuelle Variationen welche in totalen Schwebungen und gesamter Amplitude

objectives set out above. They emphasized the direction of infiltration but not the clinical extent of the tumor

The difficulty of adapting the TNM classification system to cancer of maxilla is that the surrounding structures are complicated and that the tumor cannot be observed directly because of the surrounding bone

Generally speaking, the maxillary cancer includes cancers of various structures (e.g., cancer of maxillary sinus, ethmoid sinus, frontal sinus, sphenoid sinus, nasal cavity upper lip buccal mucosa gums and hard palate) Concerning the last four the TNM classification system was recommended on 1 January 1963 by the U I C.C. Therefore in this paper we discuss the TNM classification of cancer of paranasal sinuses

G. Mårtensson, the chairman of the Fire-side Conference on the "Classification of Maxillary Cancer" at the 8th International Oto-Rhino-Laryngological Congress, submitted to the congress a draft of a classification of carcinoma of paranasal sinuses" according to the so-called TNM system of the U I C.C. It was as follows

T Primary tumor
- T Tumor localized only to the mucous membrane or to the periosteum
- T Tumor causing the destruction of bone
- T Tumor with minimal infiltration into other anatomical structures such as the floor of the orbit or the oral cavity
- T Tumor with deep infiltration into other anatomical structures, such as the base of the skull, the pterygoid fossa or the cheek.

N Regional lymph nodes
- N No palpable lymph nodes.
- N Movable homolateral lymph nodes.
- N Movable contralateral or bilateral lymph nodes.
- N Fixed ipsilateral or bilateral lymph nodes

M Distant metastases
- M_0 No evidence of distant metastases.
- M Distant metastases.

In principle we agreed to their conclusion, but, as we stated at the conference a schematic illustration i preferable to such a simple and un sati f ctory description as T_2, T_3 and T to show the borderplanes of extent degree of primary tumors. In Fig. 1 the dotted line shows the borderplane between T and T and the interrupted line between T_3 and T If the extent of cancer in individual cases is drawn on this figure according to the clinical and radi logical findings, the extent degree of the tumor infiltrates beyond the borderplane the extent being considered to belong to the higher d gree

F m 1957 to 1964 we treated 283 cases of maxillary cancer and have traced the condition of each patient at the end of each 12 month period. All these cases were confirmed histologically The cases are divided as in

Acta oto-laryngologica 63 42–48 (1967)

PROPOSAL FOR THE CLASSIFICATION OF CARCINOMA OF THE PARANASAL SINUSES

S SAKAI and Y HAMASAKI
Osaka Japan

From the Department of Otolaryngology (Head Prof T Naito) University of Osaka Medical School and the Department of Radiology (Head Prof H Tachiiri) University of Osaka Medical School Osaka

226 patients with carcinoma of the maxillary and ethmoid sinuses who were treated in our hospital during the period 1957–64 were classified with regard to the clinical stages and the modes of treatment and the crude survival rates were reviewed When treated with our routine combined method three-year crude survival rates for Stages I–II and Stage III were 47% (17/36) and 29% (10/34) respectively The former when treated with radiation alone showed a three-year crude survival rate of 38% (10/26) When Stage III was treated with radiation alone the rate of 6% (3/50) was obtained and the rate was as poor as 7% (1/14) for Stage IV The results suggest the rationality of our classification and our treatment method with the preoperative irradiation combined with the radical operation

Recently a classification of the malignant tumors of maxilla has been proposed by some investigators in order to establish an international classification At the committee meeting of the U I C C., the classification of maxillary cancer by the TNM system remained pending The subject was discussed at the 8th International Oto-Rhino-Laryngological Congress held at Tokyo in October 1965

The objectives of the classification of malignant neoplasms recommended by the U I C.C are as follows

(*a*) to aid the clinician in the planning of treatment
(*b*) to give some indication of prognosis
(*c*) to assist in the improvement of the results of treatment
(*d*) to facilitate the exchange of information between treatment centers, and
(*e*) to assist in the continuance of investigations of human cancer

In order to meet the above objectives, any classification should be simple and practical Therefore the TNM system made by the committee was also focused upon the clinical extent of the disease or what has come to be known as the stage of the disease

Of the earlier classifications of maxillary cancer few could meet the

objectives set out above. They emphasized the direction of infiltration, but not the clinical extent of the tumor

The difficulty of adapting the TNM classification system to cancer of maxilla is that the surrounding structures are complicated and that the tumor cannot be observed directly because of the surrounding bone

Generally speaking, the maxillary cancer includes cancers of various structures (e.g., cancer of maxillary sinus, ethmoid sinus, frontal sinus, sphenoid sinus, nasal cavity upper lip, buccal mucosa gums and hard palate) Concerning the last four the TNM classification system was recommended on 1 January 1963 by the U I C.C. Therefore in this paper we discuss the TNM classification of cancer of paranasal sinuses.

G. Mårtensson, the chairman of the Fire-side Conference on the "Classification of Maxillary Cancer" at the 8th International Oto-Rhino-Laryngological Congress, submitted to the congress a draft of a classification of carcinoma of paranasal sinuses" according to the so-called TNM system of the U I C.C. It was as follows

T Primary tumor

- T Tumor localized only to the mucous membrane or to the periosteum.
- T Tumor causing the destruction of bone.
- T Tumor with minimal infiltration into other anatomical structures such as the floor of the orbit or the oral cavity
- T Tumor with deep infiltration into other anatomical structures, such as the base of the skull the pterygoid fossa or the cheek.

N Regional lymph nodes

- N No palpable lymph nodes.
- N Movable homolateral lymph nodes.
- N Movable contralateral or bilateral lymph nodes.
- N Fixed ipsilateral or bilateral lymph nodes

M Distant metastases

- M_0 No evidence of distant metastases
- M Distant metastases.

In principle we agreed to their conclusion, but, as we stated at the conference a schematic illustration is preferable to such a simple and unsatisfactory description as T_2, T and T to show the borderplanes of extent degree of primary tumors. In Fig 1 the dotted line shows the borderplane between T and T and the interrupted line between T and T If the extent of cancer in individual cases is drawn on this figure according to the clinical and radiological findings, the extent degree of the tumor infiltrates beyond the borderplane the extent being considered to belong to the higher degree

From 1937 to 1964 we treated 283 cases of maxillary cancer and have traced the condition of each patient at the end of each 12 month period All these cases were confirmed histologically The cases are divided, as in

Acta oto-laryngologica 63 42–48 (1967)

PROPOSAL FOR THE CLASSIFICATION OF CARCINOMA OF THE PARANASAL SINUSES

S Sakai and Y Hamasaki
Osaka Japan

From the Department of Otolaryngology (Head Prof T Naito) University of Osaka Medical School and the Department of Radiology (Head Prof H Tachiiri) University of Osaka Medical School Osaka

226 patients with carcinoma of the maxillary and ethmoid sinuses who were treated in our hospital during the period 1957–64 were classified with regard to the clinical stages and the modes of treatment and the crude survival rates were reviewed. When treated with our routine combined method three-year crude survival rates for Stages I–II and Stage III were 47% (17/36) and 29% (10/34) respectively The former when treated with radiation alone showed a three-year crude survival rate of 38% (10/26) When Stage III was treated with radiation alone the rate of 6% (3/50) was obtained and the rate was as poor as 7% (1/14) for Stage IV The results suggest the rationality of our classification and our treatment method with the preoperative irradiation combined with the radical operation

Recently a classification of the malignant tumors of maxilla has been proposed by some investigators in order to establish an international classification At the committee meeting of the U I C.C the classification of maxillary cancer by the TNM system remained pending The subject was discussed at the 8th International Oto-Rhino-Laryngological Congress held at Tokyo in October 1965

The objectives of the classification of malignant neoplasms recommended by the U I C C. are as follows

(*a*) to aid the clinician in the planning of treatment,

(*b*) to give some indication of prognosis

(*c*) to assist in the improvement of the results of treatment

(*d*) to facilitate the exchange of information between treatment centers, and

(*e*) to assist in the continuance of investigations of human cancer

In order to meet the above objectives any classification should be simple and practical Therefore the TNM system made by the committee was also focused upon the clinical extent of the disease or what has come to be known as the stage of the disease

Of the earlier classifications of maxillary cancer few could meet the

objectives set out above They emphasized the direction of infiltration, but not the clinical extent of the tumor

The difficulty of adapting the TNM classification system to cancer of maxilla is that the surrounding structures are complicated and that the tumor cannot be observed directly because of the surrounding bone.

Generally speaking, the maxillary cancer includes cancers of various structures (e.g., cancer of maxillary sinus, ethmoid sinus, frontal sinus, sphenoid sinus, nasal cavity upper lip buccal mucosa gums and hard palate) Concerning the last four the TNM classification system was recommended on 1 January 1963 by the U.I.C.C. Therefore in this paper we discuss the TNM classification of cancer of paranasal sinuses

G Mårtensson the chairman of the Fire side Conference on the "Classification of Maxillary Cancer" at the 8th International Oto-Rhino-Laryng logical Congress, submitted to the congress a draft of a classification of carcinoma of paranasal sinuses" according to the so-called TNM system of the U I C.C. It was as follows

T Primary tumor

- T_1 Tumor localized only to the mucous membrane or to the peri osteum.
- T Tumor causing the destruction of bone.
- T Tumor with minimal infiltration into other anatomical structures such as the floor of the orbit or the oral cavity
- T_4 Tumor with deep infiltration into other anatomical structures, such as the base of the skull, the pterygoid fossa or the cheek.

N Regional lymph nodes

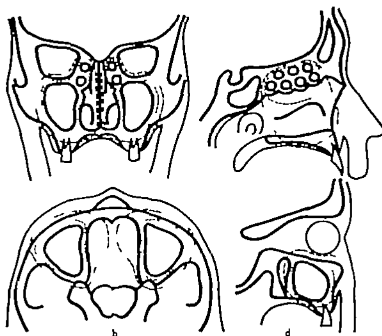
- N No palpable lymph nodes
- N Movable homolateral lymph nodes.
- N Movable contralateral or bilateral lymph nodes.
- N Fi ed ipsilateral or bilateral lymph nodes

M Distant metastases

- M No evidence of distant metastases.
- M Distant metastases.

In principle we agreed to their conclusion, but, as we stated at the conference a schematic illustration is preferable to such a simple and un sati factory description as T_2, T and T_4, to show the borderplanes of ext nt degree of primary tumors. In Fig. 1 the dotted line shows the borderplane between T and T and the interrupted line between T and T If the extent f cancer in individual cases is drawn on this figure accord i g to the clinical nd radiological findings, the extent degree of the tumor infiltrates beyond the borderplane the extent being considered to belong to the higher degree

From 1957 to 1964 we treated 283 cases of maxillary cancer and have traced the condition of each patient at the end of each 12 month period All these cases were confirmed histologically The cases are divided, as in



Fio 1 Extensl n degree of carcinoma f the paranasal sinuses according to the classifica tion proposed at the 8th Internati nal Oto-Rhino-Laryngological Co gress. a Fro tal section at a depth of 5 cm from th cheek, including the immediate retrobulba point and th second premolar b Horizontal secti n slightly low than th German ho l zo t l plane including the lower portion of na al bon zyg matic arch, sphen id sinus and pterygoid process S gittal secti n lightly lateralized from th median plane including front l inus, ethmoid sinus, sphenoid sinus, the root of inferior turbinate and the second incl or d Sagittal section through the pupil includi g uperior rbital fissure, pt rygoid proces pt ryg pal tin fossa and th second premolar Dotted ll e The borderplan b tween T and T_2 Int rrupted line: The borderplane between T and T_4.

Table 1 according to the primary site of the tumor and 96% of them were found to originate in the maxillary sinus

In our latest proposal for the classification of carcinoma of paranasal sinuses we modify the draft of the classification given at the 8th Interna tional Oto-Rhino-Laryngological Congress

T Primary tumor

T_1 Tumor localized only in the paranasal sinuses

T_2 Tumor with minimal infiltration into the surrounding tissue The

TABLE 1 *Primary site of maxillary cancer in 283 cases*

Maxillary sinus	273	(96%)	275
Ethmoid sinus	2	(1%)	
Nasal cavity	3	(1%)	
Hard palate	3	(1 .)	
Frontal sin	2	(1 .)	
Total	283		

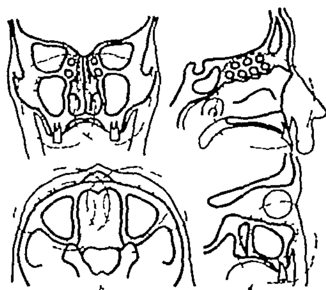


Fig. 2. Extension degree of carcinom f th paranasal inuses according to the cl ssification with our proposal. The other explanations re the same as for Fig 1

bone destruction of the posterior wall is strictly and the invasion into the nasal cavity is generously taken into consideration.

T_3 Tumor with deep infiltration into other anatomical structures. Radical operation is possible when combined with exenteration of orbital content, resection of masseter and removal of face skin

T Tumor with inoperatively extensive infiltration

Taking the metastasis into consideration four stages were determined. In Fig. 2, the borderplanes of extent degree of primary tumors are shown. According to both classification systems, the 275 cases are classified as in Table 2

TABLE 2. *Comparison of both classifications with regard to the extent degree of the primary tumor and the clinical stage in 275 cases*

	Class. t 8th I ternat. Congress	Class. with our latest proposal
T	1	1
T	13	135
T	122	123
T	139	16
Stage I	1	1
II	13	126
III	113	113
IV	148	35

TABLE 3 *Treatment for maxillary cancer in our clinic*

Preoperative irradiation and radical operation	87	226
Irradiation alone	139	
Untreated or conservatively treated only	49	
Total	275	

We adopted the preoperative irradiation as advocated by Larsson & Mårtensson (Sweden) in 1956 The total dose of radiation was more than 4000 R with X ray more than 6000 R with Cs 137 or about 8000 R with Co-60 The radical operation was performed about one month after the end of radiological treatment In case the tumor was of superextensive type or the patient refused operation we continued the irradiation to the limit of skin tolerance The distribution of 275 cases in each mode of treatment is shown in Table 3

Here the 49 untreated cases are excluded since they died within one year The crude survival rates of the 226 cases at the end of every year are shown in Table 4 The difference in the crude survival rates according to the clinical stages and the methods of treatment was clear-cut in our latest classification Stage II responded well to all kinds of treatment Stage III was satisfactorily treated with radiation and operation combined but poorly treated with radiation only and the prognosis of Stage IV was definitely unfavorable. The results suggest the rationality of our classification and mode of treatment

TABLE 4 *Crude survival rates of the 226 cases at every one-year period with regard to the clinical stages and the treatment method*

Stage	I–II		III		IV	
Method	Radiat. and Operat.	Radiat. alone	Radiat. and Operat.	Radiat. alone	Radiat. and Operat.	Radiat. alone
Crude survival rat						
1 y	36/49	38/49	23/34	32/72	1/3	10/19
	(73%)	(78%)	(68%)	(44%)		(53%)
2 y	19/39	16/36	14/34	11/57	1/3	3/16
	(40%)	(44%)	(41%)	(19%)		(10%)
3 y	17/36	10/26	10/34	3/50	1/3	1/14
	(47%)	(38%)	(20%)	(6%)		(7%)
4 y	10/27	7/19	8/26	3/44	0/1	1/12
	(37%)	(37%)	(31%)	(7%)		(8%)
5 y	6/20	6/17	7/22	3/34	0/1	0/8
	(30%)	(35%)	(32%)	(9%)		(0%)

TABLE 5 *Comparison of the three-year crude survival rates of 163 cases according to the clinical stages judged by both classifications*

Classification	Method of treatment	Stage I	Stage II	Stage III	Stage IV
At 8th Internat. Congress	Radiat. and Operat.	1/1	4/6 (67%)	12/29 (41%)	11/37 (30%)
	Radiat. alone	0/0	2/3	8/23 (35%)	4/64 (6%)
With our latest proposal	Radiat. and Operat.	1/1	16/35 (46%)	10/34 (29%)	1/3
	Radiat. alone	0/0	10/26 (38%)	3/50 (6%)	1/14 (7%)

We would like to exemplify the inconvenience of the TNM-classification provided at the 8th International Oto-Rhino-Laryngological Congress. According to the classification all surrounding bony walls of paranasal sinuses are equally estimated. For example, both the tumor with minimal infiltration into the anterior wall and that into the posterior wall are equally judged as T_3 degree. However the prognosis is evidently worse in the latter In the classification, the extent judged as T_2 is so narrow that many cases belong to T and T compared with the few cases belonging to T_2. Besides, T includes those cases with circumscribed infiltration toward the inferior medial or anterior direction which can be operable as equally well as T_2. Some of the malignant tumors of gums and hard palate can be more easily treated and have far better prognosis than the malignant tumors of paranasal sinuses, in spite of the former's higher degree of T according to the TNM-classification by the U I C.C. We have to consider the metastasis in the same order so that the case judged as T_4 indicates as poor a prognosis as the case with distant metastasis, and one step of the extent degree of the primary tumor may be equivalent with metastasis of a movable lymph node For this reason we re-evaluated the classification of carcinoma of the buccal cavity according to the U I C.C. The most important objectives of the classification recommended by the U.I C.C. are to aid the clinician in the planning of treatment and to give some indication of prognosis. For this purpose it is necessary to design the classification so that the patients who need the same treatment and have the same prognosis belong to the same group Therefore we devised a classification of maxillary cancer and furthermore, in order to be precise and meet practical requirements, a schematic presentation was adopted as bove-described

For comparison of both classifications, the three-year crude survival rates of the cases are shown in Table 5 where the 163 cases are divided according to the method of treatment and their clinical stages judged by each classification. With our proposal for the classification, the crude survival rates in the cases of stage I-II and Stage III treated with the combined method, is relatively satisfactory but the rates in the cases of

TABLE 3 *Treatment for maxillary cancer in our clinic*

Preoperative irradiation and radical operation	87	} 226
Irradiation alone	139	
Untreated or conservatively treated only	49	
Total	275	

We adopted the preoperative irradiation as advocated by Larsson & Mårtensson (Sweden) in 1956 The total dose of radiation was more than 4000 R with X ray more than 6000 R with Cs 137 or about 8000 R with Co-60 The radical operation was performed about one month after the end of radiological treatment In case the tumor was of superextensive type or the patient refused operation we continued the irradiation to the limit of skin tolerance The distribution of 275 cases in each mode of treatment is shown in Table 3

Here the 49 untreated cases are excluded since they died within one year The crude survival rates of the 226 cases at the end of every year are shown in Table 4 The difference in the crude survival rates according to the clinical stages and the methods of treatment was clear-cut in our latest classification Stage II responded well to all kinds of treatment Stage III was satisfactorily treated with radiation and operation combined but poorly treated with radiation only and the prognosis of Stage IV was definitely unfavorable The results suggest the rationality of our classification and mode of treatment

TABLE 4 *Crude survival rates of the 226 cases at every one-year period with regard to the clinical stages and the treatment method*

Stage	I–II		III		IV	
Method	Radiat and Operat.	Radiat alone	Radiat and Operat	Radiat alo	Radiat. and Operat	Radiat ion
Crud survival rat						
1 y	36/49	38/49	23/34	32/72	1/3	10/10
	(73%)	(78%)	(68%)	(44%)		(53%)
2 y	19/39	16/36	14/34	11/57	1/3	3/16
	(49%)	(44%)	(41%)	(19%)		(19%)
3 y	17/36	10/26	10/34	3/50	1 3	1/14
	(47%)	(38%)	(29%)	(6%)		(7%)
4 y	10/27	7/19	8/26	3 44	0/1	1/12
	(37%)	(37%)	(31%)	( )		(8)
5 y	6/20	6/17	7/22	3/34	0/1	0/8
	(30%)	(35%)	(32%)	(9%)		(0%)

Acta oto-laryngologica 63, 49–64 (1967)

POSTURAL PERCEPTIONS AND EYE DISPLACEMENTS DURING THE VARIATION OF A FORCE FIELD ACTING IN THE MID-FRONTAL PLANE

U Brandt and E. Fluur
Stockholm, Sweden

From the Laboratory of Aviation Medicine (Head Prof H Bjurstedt) Karolinska Instit tet, and the Department J Otolaryngology (Head Prof C A Hamberger) Karolinska Sjukhuset, Stockholm 60

Applying a previously described centrifuge-test method the changes of position in space along three axes of an observed target in an otherwise dark room were recorded T n subjects were positioned heading for wards (HF) with thei l ft ides to the centre f the centrifuge In order t separate directional and magnitudinal factors inherent in the produced force field the procedure was repeated with the same subject in three positio s f tilt l the frontal plane (erect – HF 0 tilt tilted 50 inwards – HF 50 inw tilted 50° outwards – HF 50° utw) Using an infrared (IR) technique on eye was filmed, and its torsional position evaluated concurrently long the same three axes, simultaneously with the subjective data recorded. Th increase in the angle formed between resultant force nd phy ical vertical (angle Φ) generally produced an apparent clockwise rotation of the ph nomenal horizontal in the two positi HF 50° inw d HF 0 tilt, in a clear positive relation to the rel tive direction and also t the magnitude of the force field The great uncertainty f reports in position HF 50 outw did not permit the same co clusions. Simultaneously countertorsion of the eye was detected around its line f sight, in the opposite direction to the initial tilt and to the angular displaceme t f the horizontal. The amount of countertorsion was mu h inferio in size to the angle of tilt and to the subjective phenomenon and—at least in the erect and inward tilted positions—in definite relation t both directional and magnitudinal factors. Certai discrepancies in the pattern f subjective and ocular respo se registered both i the rolling plan (Z axis) and along the two other es in estigated (X a d Y) suggest that the two types of response may be distinctly separated reactions t the same mechanical stimulus.

Among the positions occupied by the subjects in two preceding experi ments (Brandt & Fluur 1966 *b* and *c*) that which permits the resultant vect r to act in the mid-frontal plane of the subject s head offers interest i g a pects, f r several reasons. The effect on man registered in different ways, at an increasing degree of lateral tilt, has been subjected to numerous nalyses, nd has given rise to many deductions regarding the operation

Stage III treated with the irradiation alone, and Stage IV are poor while the few differences according to the stages and the treatment is shown by the classification proposed at the 8th International Oto-Rhino-Laryngological Congress

ZUSAMMENFASSUNG

296 Fälle von Oberkieferkrebs, der sich primär in der Kieferhöhle bzw Siebbeinhöhle entwickelt wurden von 1957 bis 1964 in unserer Klinik behandelt, und wir setzen die Überlebensrate in Relation zu klinischen Stadien und Behandlungsmethoden Wenn man mit kombinierter Methode behandelte war die 3jährige Überlebensrate bei den Fällen in Stadien I–II bzw Stadium III jeweils 47% (17/36) bzw 29% (10/34) In Stadien I–II bei ausschliesslicher Bestrahlung zeigt sich ein besseres Resultat 38% (10/26) dagegen im Stadium III bei ausschliesslicher Bestrahlung ist das Resultat viel schlechter 6% (3/50) sowie im Stadium IV 7% (1/14) Der Unterschied in den Überlebensraten in Stadien und Behandlungsmethoden bestätigt die Richtigkeit unserer Klassifikation sowie Behandlungsmethodik

REFERENCES

Baclesse, F 1952 a: Les Ca du sinu maxill de l ethmoide et des fosses nasales. *Ann. Otolaryng (par) 69* 465
— 1952 b: Intérêt du radiodiagn d ns les tumor ethmoidales *Ann Otol ryng (par) 69* 720
Dalley V M 1950 Malignant disease of the antrum *Brit J Radiol 32* 378.
Dodd, G D 1959 The syst matic use f tom graphy in the diagnosis carcinoma of the paranasal sinuses *Rad logy 72* 379
Larsson L G and Mårtensson G 1954: Carcinoma of th paranasal sinuses and the nasal ca ities *Acta Radi l* (Stockh) *42* 147
Öhngren G 1933 Malignant tum f th maxillo-ethmoidal regi n *Acta Otolaryng* (Stockh) Suppl *19* 1
Sakai, S., and Hamasaki, Y 1964: Unsere Methodik zur Behandlung des Oberkief rkrebses. *Arch Oh Nas Kehlkopfheilk., 183* 442.
Sisson, G A 1963 Cancer f th maxillary inu clinical classification and manag ment *Ann Otol 72* 1050
Tachibana, H 1966: Über di Strahl nth rapi von Kopf u d Hal tumoren *Deutscher Röntgenkongress 1965* Pant B, 15 U ban & Schwarzenberg
Wustrow F 1965 *Die T m n d G sichtsschädel* S 210, U ban & Schwarz nberg
Zange, J 1963 25 Jahre Behandlu g bösartiger Geschwül t der Nase und N benhöhle in Jena und ihr Erg bnis. *Z Laryng Rhin l Otol 9* 613
Malignant tum rs of the bucc l avity the pharynx nd th larynx. Research Commission Committee on II I I stag cla ificati n nd applied statisti s, 1963–1967 U.I C.C., 1963

S Sakai M.D Dept f Otolaryng logy
Univer sity f O k M d cal S hool
Fuku him Ku Os k Japan

R ce ved May 10 1966

possible effect of training or habituation, they had not participated more than a few times in any type of centrifuge experiment, and had no flight practice.

During the various trials, they were consistently fixed heading forwards (HF) in the direction of motion of the centrifuge which rotated in a counterclockwise direction. Each subject was investigated in three runs, denoted as "chair not tilted (HF 0 tilt) with the subject in a strictly vertical position, chair tilted 50 inwards" to the centre of the centrifuge (HF 50 inw) and "chair tilted 50 outwards" (HF 50 outw) The angle of tilt (α) was the angle formed between the median sagittal plane of the head and the physical vertical

No consideration was paid to the order in which the different positions were tested A certain system was, however applied regarding this order to permit an equal distribution between the first, second and third at titudes. Six steps" including the first one, with the centrifuge at a standstill with an increasing and previously determined amount of produced angle Φ were tested in each subject and in each position These steps were 0 (static conditions) 5–15 25–30 35–40 50–55 and approximately 65 this maximum being subject to some variation, due to the impossibility of stopping the centrifuge at exactly the same angle Φ Between the steps, the chang in velocity was reduced to a minimum (produced angular acceleration < 0.5 /sec) When the test was finished, the centrifuge was rapidly decelerated. No recording was made during this phase

The recording of readjustments and IR filming were carried out in exactly the same way as in the description of the method (Brandt & Fluur 1966 *a*) The technique of registration was that reported in a previous paper (Brandt & Fluur 1966 *b*) with application of a similar method of notation and graphical presentation The absolute zero for the adjustments and the ocular changes was defined as the conditions appearing for each subject in the strictly v rtical position (HF 0 tilt) with the centrifuge at a st ndstill (static) and with his gaze on the target on the camera bjective the indicator being placed by him horizontally and at a cor responding level

RESULTS

In view of the positi n occupied by the subjects, our interest was focused on the changes occurring in the rolling plane (along the Z axis)

Changes Along the Z Axis (Table 1)

Subj ctive r sponse

In all ubjects, th stepwise slowly increasing angle Φ produced an effect on the direction of the phenomenal or gravitoinertial horizontal Thus, they were aware of an apparent torsion in a clockwise (positive)

of physiological factors as determinants of the equilibrial process (e.g. Aubert, 1861; Witkin & Ash, 1948; Mann, Berthelot Berry & Dauterive 1949; Passey & Ray 1950; Wapner & Werner 1955; Graybiel & Woellner 1958; Müller 1961; Bauermeister 1964; Davies & Leytham 1964; Miller & Graybiel 1964).

The countertorsion[1] of the eye, for example—which is considered as a significant signal of otolithic origin—is obtained with devices which permit tilting the subject laterally and forms the basis of many methods of investigation.

It can be emphasized that physically speaking there is no difference between the two possible ways in which the mechanical stimulus can be applied. These consist of tilting the subject (laterally, fore-and-aft or in intermediate planes) or of attaching him rigidly to a centrifuge, an eccentric rotation chair or a parallel swing, implying in both cases that he is exposed to the result of the produced forces and the earth's gravitational force.

As pointed out by Howard & Templeton (1966) these procedures can be regarded as identical in their effect on any person. Although it is, in fact, merely a question of practicability and expense, we believe that in labyrinthine studies, centrifugation has more to offer than the tilting room and tilting chair. In centrifugation an important factor is introduced, namely the magnitude of the acting force. This magnitude can by appropriate measures, be submitted to determined variations, whereas the simple tilt only alters the direction of gravity in relation to the subject, gravity evidently remaining constant.

PRESENT INVESTIGATION

The aim of the present investigation was to apply a centrifuge-test method described in a previous article (Brandt & Fluur 1966 *a*). It consists of recording the apparent change of position in space of a target in an otherwise dark room, and of the ocular displacements occurring simultaneously. The two responses are then correlated to a presented force field, defined as to its direction and magnitude acting laterally from one side of the subject, seated rigidly fixated at a given distance from the centre of the centrifuge.

MATERIAL AND METHODS

Ten naive subjects were used. They fulfilled the criteria of state of health, age and motivation applied in the whole investigation. To avoid a

[1] According to Howard & Templeton (1966) the term *counter rolling* (literal translation of the German *Gegenrollung*) should be discarded in favour of *countertorsion*. In English, the word "rolling" denotes the rotation of a circle or sphere over a surface, which is not the idea conveyed here.

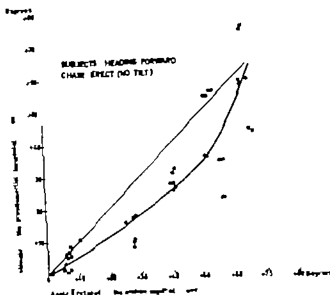


FIG. 1 Postural perceptions of th apparent horizontal (changes along the *Z* axis) with the subject in the ertical position.

the highest value of Φ (65) produced an apparent torsion amounting to a mean 55 (although with marked individual variations)

Subjects positioned HF 50 inwards The subjective response to the acting resultant force—this direction being indicated as the algebraic sum of the initial tilt ($\alpha = -50$) and angle Φ—appeared as a progressive decrease" in the initial tilt, visualizing the turn in a clockwise direction of the indicator (Fig. 2) The majority of the group (7 of 10 subjects) reported this apparent turn in angular values inferior to the theoretical horizontal (oblique line) but the convexity of the curve $Z = f(\Phi)$ was less marked than in the erect position (cf Fig. 0) whereas on an average the corrections obtained for the highest values of Φ were of the same order

An interesting situation arises when the resultant ector coincides with the plane of reference (the sagittal plane) At this moment, the initial tilt ha been fully compensated, since the resultant force is directed in the longitudinal axi of the body nd the phenomenal horizontal should correspond to a direction at right angles to the result. Nevertheless, the adjusted "horizontal" remains—with a few exceptions—in the "negative area with alues from −10 to −15 When the phimeter then crosses the plane f reference, and the relative angle of incidence becomes posi tiv it is found that only three subjects are able to put their indications into the positive rea, whereas the remainder continue to underestimate

Subject positioned HF 50 outwards It is apparent that, in this un

TABLE 1 *Comparison between average settings and torsional positions (in) of the eyeball along the Z axis*

Tests heading forwards in three positions (10 subjects) The data are referred to absolute zero (see text) and to the relative direction of the resultant vector to the same plane of reference

	α	$\alpha+(5–15)$	$\alpha+(25–30)$	$\alpha+(35–40)$	$\alpha+(50–55)$	$\alpha+65$
Subject						
M	−50	−40 8	−31 2	−24 6	−10 6	+5.0
S.D	±0	7 0	11 1	15 0	4.2	2.3
Eyeball						
M	+5 7	+5.8	+3.6	+1 0	−2.5	−4.7
S D	1.0	1 6	2 0	1 0	1 7	2.1
Subjects tilted 50 inwards ($\alpha = -50$)						
Subject						
M	–	+3 1	+10.7	+21 9	+51.3	+54 7
S.D	–	2.0	3.5	9.3	8.2	13.
Eyeball						
M	–	−2.1	−4 0	−6.4	−6.4	−2.8
S D	–	1 0	1.3	1 6	1 2	1.5
Subjects seated erect ($\alpha = 0$)						
Subject						
M	+50	+58.3	+68 7	+87 8	+105 0	+135.6
S D	±0	7 7	8.4	12.1	10.5	20
Eyeball						
M	−5.5	−5 0	−4.5	−1 9	−1 4	−2.0
S D	−1 1	1.3	0.9	1.2	1 1	2.5
Subject tilted 50 outwards ($\alpha = +50$)						

direction of the observed indicator On the whole the development of these subjective responses was not equivalent for the three positions In order to obtain a comparative basis the system proposed was applied in the graphical presentation where an oblique line represents the horizontal evaluated in accordance with the mechanical conditions presented

Subjects positioned HF O tilt At the lowest inclination of the resultant vector and at moderate inclinations, the readjustments remained below the oblique line (Fig 1) With an increase in the angle of incidence of the resultant force (because the angle of initial tilt = 0 this angle is, in the relevant position equal to angle Φ) the estimates showed a clear tendency to reach this line and, in some cases, to surpass it In each individual response curve, as well as in the group result the quantity of reported roll as a function of angle $\Phi - \mathcal{I} = f(\Phi)$—gave a characteristic appearance of convexity (cf Fig 5) It can be noted that when Φ attained about 30 the average estimate was as low as of the order of 10 whereas

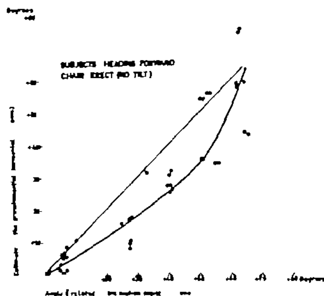


Fig. 1 Postural perceptions of the apparent horizontal (changes along the Z axis) with the subjects in the vertical position.

the highest value of Φ (65°) produced an apparent torsion amounting to a mean 55° (although with marked individual variations).

Subjects positioned HF 50° inwards. The subjective response to the acting resultant force—this direction being indicated as the algebraic sum of the initial tilt ($\alpha = -50°$) and angle Φ—appeared as a progressive decrease in the initial tilt, visualizing the turn in a clockwise direction of the indicator (Fig. 2). The majority of the group (7 of 10 subjects) reported this apparent turn in angular values inferior to the theoretical horizontal (oblique line), but the convexity of the curve $Z = f(\Phi)$ was less marked than in the erect position (cf. Fig. 6), whereas on an average the corrections obtained for the highest values of Φ were of the same order.

An interesting situation arises when the resultant vector coincides with the plane of reference (the sagittal plane). At this moment, the initial tilt has been fully compensated, since the resultant force is directed in the longitudinal axis of the body and the phenomenal horizontal should correspond to a direction at right angles to the result. Nevertheless, the adjusted "horizontal" remains—with a few exceptions—in the "negative area" with values from −10° to −15°. When the phimeter then crosses the plane of reference and the relative angle of incidence becomes positive, it is found that only three subjects are able to put their indications into the positive area, whereas the remainder continue to underestimate.

Subjects positioned HF 50° outwards. It is apparent that in this un-

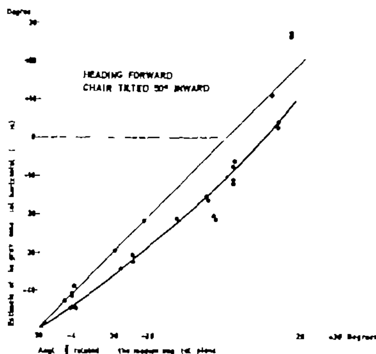


Fig 2 Postural perceptions of the apparent horiz ntal (changes alo g the Z axi) with the subjects in a 50 inward tilted position

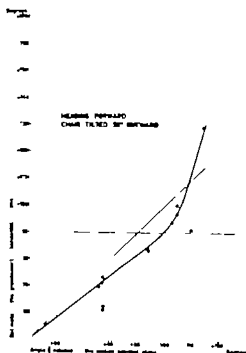
usual position the results are characterized by an amazing variability in response with differences of up to 80 –90 between the subjects for the same stimulus (Fig 3 cf Fig 7) In half of the group no apparent turn was reported during the first "step" while the other half produced responses which greatly exceeded the evaluated horizontal (oblique line) The variation in response seemed to increase in a certain relation to the relative direction of the force field to the plane of reference At the highest values of angle Φ certain subjects exceeded the oblique line by up to 60 implying that they interpreted their bodily position as being with the head directed almost upside down The other subjects continued their underestimations, and remained below this line

The development of the subjective response in the three positions is illustrated in Fig 4 which gives a good idea of the divergent results in the erect and inward tilted position on the one hand and in the outward tilted position on the other

Objective response

The ocular changes in the rolling plane (countertorsion along the Z axis) and in the three positions are listed in Table 1 ("eyeball) and are plotted on same graphic presentation as the subjective responses The same unit (minutes of arc[1]) has been used for the two responses, together

[1] Con erted to degree l the t xt



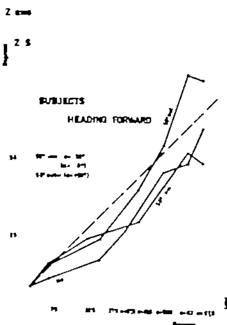


Fig. 3.   Fig. 4

Fig. 3. Postural perceptions of the pparent horizo tal in 30 outward tilted position.

Fig. 4 Comparison between the subjective responses (mean) in the three positions. Abscissa rel th direct on of the results t ector referred t the median sagittal pl ne— algebraic sum f gl of initi l tilt nd angle Φ

with the system of notation suggested In addition, the *magnitude* of the current resultant vector is given (as a multiple of *g*)

Subjects positioned HF 0 tilt In close relation to the produced apparent tilt of the horizontal in a clockwise direction, the increasing angle Φ produced a torsion of the eye around its line of sight, and in the opposite directi n to the subjective phenomenon (Fig 5) This countertorsion remained in a positive relati n to angle Φ and reached its highest value (mean 0 4) for the range of 40–50 of relative incidence of the force field. This was followed by a di tinct reduction when this angle was further augmented, despite the progressive apparent tilt of the phenomenal horiz n A imilar devel pment of this turn was perceptible in all subjects, and a cert in convexity f the curve $Z = f(\Phi)$ was also discernible until the maximum t rsional position was reached.

A light, but d m nstrable angular displacement occurred for the first tep, ggesting an ocular" threshold below it.

Subject positioned HF 30 inwards Table 1 ("eyeball) and Fig. 6 disclose that, under ordinary gravitational conditions, the tilt itself (in a

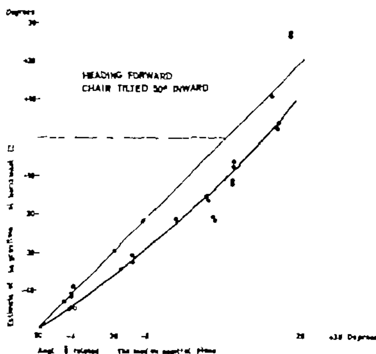


Fig 2 Postural perception of the apparent horizontal (changes al ng the Z axi) with th subjects in a 50 inward tilted position

usual position the results are characterized by an amazing variability in response with differences of up to 80 –90 between the subjects for the same stimulus (Fig 3 cf Fig 7) In half of the group no apparent turn was reported during the first step while the other half produced responses which greatly exceeded the evaluated horizontal (oblique line) The variation in response seemed to increase in a certain relation to the relative direction of the force field to the plane of reference At the highest values of angle Φ certain subjects exceeded the oblique line by up to 60 implying that they interpreted their bodily position as being with the head directed almost upside down The other subjects continued their underestimations, and remained below this line

The development of the subjective response in the three positions is illustrated in Fig 4 which gives a good idea of the divergent results in the erect and inward tilted position on the one hand, and in the outward tilted position on the other

Objective response

The ocular changes in the rolling plane (countertorsion along the Z axis) and in the three positions are listed in Table 1 ("eyeball) and are plotted on same graphic presentation as the subjective responses. The same unit (minutes of arc[1]) has been used for the two responses, together

[1] Converted t degrees in the t xt

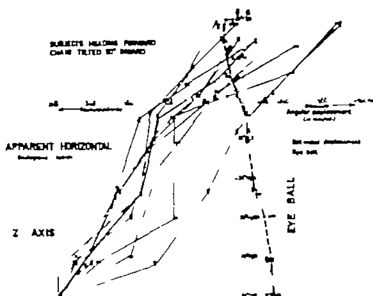


FIG. 6. S bject in 50° inward tilted position. Data as in Fig 5.

Changes Along the Y (Table 2) and X Axes (Table 3)

Figs. 9 and 11 account for the subjective and ocular changes occurring simultaneously along these two axes. It is apparent that the subjective responses, when present, must be regarded as exceedingly poor Consequently we considered it of little value to submit the few existing reports to systematic treatment. When any change was indicated along the relevant axes, this has been plotted, and mention is made of the lack of apparent displacement, which in itself is information.

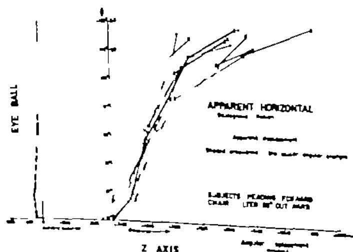


FIG. 7 S bject in 50° out rd tilted position. Data as I Fig. 5.

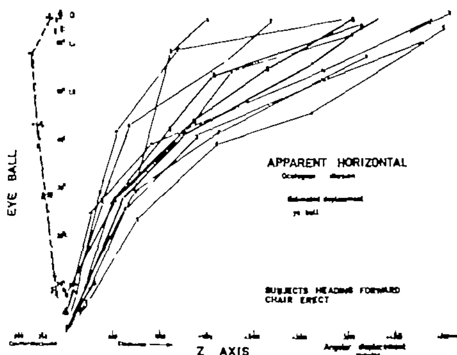


FIG 5 Graphic representation f th subjective (open rings) nd ocular responses (filled rings) in the rolli g plane referred to the direction and magnitude of the force field *to the median sagittal plane The changes are indicated in minutes of arc with suitable* signs, d noting th ir direction The subjectiv respons I identical with the "oculogravic illusion (cf text) Subjects in the vertical positi n

counterclockwise direction) produced clockwise torsion of the eye in the rolling plane, and of the order of 6 (mean 5 7) This was progressively reduced and was completely cancelled (the eye returned to zero position) when the resultant vector had the same direction as the longitudinal axis of the body From this moment and with a further increase in angle Φ the eye showed a distinct tendency to rotate in a counterclockwise direc tion attaining an average of 4 7 This shift in direction was not associated with a similar development of the subjective response which progressed in a clockwise direction without interruption

Subjects positioned HF 50 outwards Table 1 ("eyeball") and Fig 7 illustrate that the body tilt from the physical vertical and to the right produced, already under static conditions, a counterclockwise turn of the eye in the rolling plane this change being of the order of 5.5 It is fully evident that, with increasing levels of angle Φ the initially induced torsion was progressively neutralized Thus, the eye returned to its zero position despite the excessive inclination of the current force field to the plane of reference and the progressively increasing deviation of the apparent horizontal in a clockwise direction

To summarize the aforegoing observations, a general plot of the behaviour of the eye in the three positions, and of its torsional position related to zero, is given in Fig 8

TABLE 3. *Comparison between average torsional positions (in) of the eye ball along the X axis in the three positions*

Th data from the 10 subjects re referred t absolut zero and t the relative direction of the resultant vector t the same plane of reference.

		+ (5–15)	+ (25–30)	+ (35–40)	+ (50–55)	+ 65
M	− 0.5	+ 0.8	+ 2.5	+ 4.1	+ 5.0	+ 4.3
S.D	0.8	1.5	1.5	1.8	1.6	1.6
Subjects tilted 50 inwards (= − 50°)						
M	–	+ 0.8	+ 2.0	+ 3.3	+ 5.5	+ 6.0
S.D	–	1.8	1.9	1.4	1.7	2.1
Subjects seated erect (= 0°)						
M	+ 1.0	+ 1.0	+ 1.7	+ 2.6	+ 4.3	5.9
S.D	1.9	1.7	2.5	2.2	3.0	2.3
S bject tilted 50° outward (= + 50)						

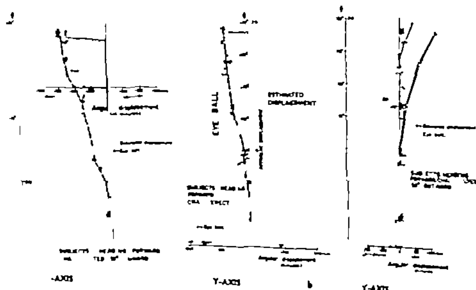


FIG. 9 b Graphic representation of the subjecti (open rings) and ocula (filled ri gs) hanges long the Y is in accordance with the ystem proposed. Subjects tested i the three position (50 inward tilt; b erect; 50 outward tilt) The subjectiv report re practically ll. The ha ges re indicated i minutes of re and referred t the direction of the resultant force t the plane of reference and t its magnitude (i multiples of G)

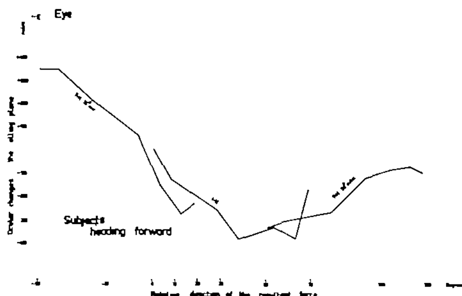


Fig 8 Summary of the ocular changes along the Z axis in the three positions.

For the aforementioned reason the following description is confined to the ocular changes in the three positions.

Objective response along the Y axis

The data are listed in Table 2, and presented graphically in Fig 9 *a*, *b* and *c* They disclose certain easily perceptible differences in the pattern of response In the erect position (Fig 9 *b*) a footward directed ocular torsion gradually follows the increasing inclination of the phimeter and

TABLE 2 *Comparison between average torsional positions (in) of the eye ball along the Y axis in the three positions*

The data from the 10 subjects are referred to abs lut zero nd t th rel tiv direction of th resulta t vecto to the sam plan f ref renc

	a	$a+(5–15)$	$a+(25–30)$	$a+(35–40)$	$a+(50–55)$	$a+65$
M	−0 5	−1 2	−4 1	−8.3	−11 3	−14 1
S.D	0.5	0.5	2 0	2.5	3.8	4.3
Subject tilted 50 inwards ($a = -50$)						
M	–	−1 0	−2.5	−6.4	−7 7	−9 1
S.D	–	0 5	1 0	0 9	1.5	1 8
Subject seated erect ($a = 0$)						
M	+0.5	−0.5	−1 1	−1 1	−2 4	3.3
S D	0.5	0.9	.3	1 8	3 4	3.5
Subjects tilted 50 outwards ($a = +50$)						

TABLE 3 *Comparison between average torsional positions (in) of the eye ball along the X axis in the three positions*

The data from the 10 subjects are referred t bsol t zero and t the rel tive directio of the res lta t ector t the same plane f reference

		+(5–15)	+(25–30)	+(35–40)	+(50–55)	+65
M	−0.5	+0.8	+2.5	+4.1	+5.0	+4.3
S.D	0.8	1.5	1.5	1.8	1.6	1.6
Subjects tilted 50° inwards (= −50)						
M	–	+0.8	+2.0	+3.3	+5.8	+6.0
S.D	–	1.8	1.9	1.4	1.7	2.1
Subjects seated erect (=0)						
M	+1.0	1.0	+1.7	+2.6	+4.3	+5.9
S.D	1.9	1.7	2.3	2.2	3.0	2.3
Subject tilted 50° outwards (= +50°)						

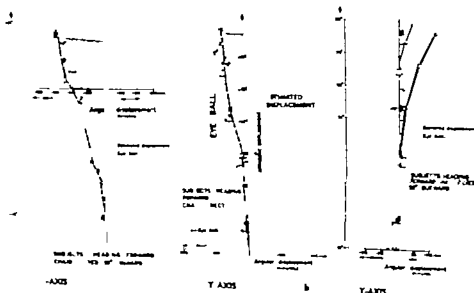


FIG. 9 a, b Graphic representatio f the subject (open rings) and ocul (filled ri gs hanges along the Y I I accordance with the ystem proposed. S bjects tested i the three positions (50° inw rd tilt; b erect; 50° outw rd tilt) The subjects report re practically ll. The ha ges re indicated i minutes f rc and referred t the direction of the result t force t the plane of reference nd t lt magnitude (I multiples of G)

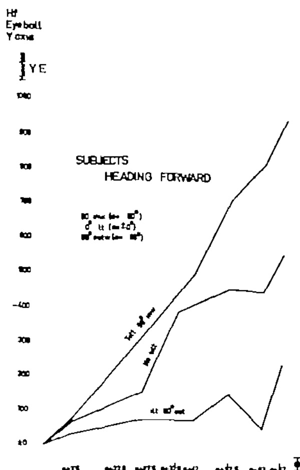


FIG. 10 Summary of the ocular ch nges al ng th Y axis in the three positions, related to th (relative) direction of the result nt force (absciss)

reaches its maximum (mean 9 1) when angle $\Phi = 65$ In the inward tilted position (Fig 9 a) a similar movement is seen to occur It appears to be related not only to the relative direction, but also in a striking way to the magnitude of the current force field It can be noted that when the initial tilt has been compensated, the angular displacement in this situation is of the same order as for the highest value of angle Φ in the preceding position In the two positions, the produced magnitude of g is completely different—in the erect position approximately 2.3 G as compared to 1.5 G in the inward tilted position When angle Φ is further augmented in the latter position the force field finally forms an angle of 15 with the plane of reference and its magnitude has reached its highest value The corresponding torsional position of the eye indicates a higher value (mean 14 1) than for the same accelerative force in the erect position

When the subjects were then submitted to a similar stimulus in the outward tilted position (Fig 9 c) it is difficult to discern any system in the distribution of the individual results. In more than half of the subjects no change can be detected, while the others produced variable torsion in the order of 2–3 In this position there is a remarkable lack



FIG. 11 *a b c*. Graphic represent tio of the subject's (pen rings) nd ocula (filled rings) changes long the X axis in accordance with the system proposed. Subjects tested in the three positi ns (= 50° inw rd tilt; *b* = erect = 50 outward tilt) The subject's reports are practically il. The changes are indicated in minutes f rc nd referred t the (relative) direction f the result at force t the plane f reference nd t its magnitude (in multiples of G)

of correlation between the pattern of response and the actual direction and magnitude of the acting force

Fig 10 summarizes the results obtained, and stresses the difference between the type of objective response in the three positions.

Objective response along the X axis (Table 3)

A study of Fig 11 discloses that even if practically no report of any apparent sidewise displacement was recorded during the whole investiga tion, a torsion of the eye can be detected in all three positions. This movement was always directed outward (denoted, therefore by a positive sign) and is positively related to the direction and size of the current resultant force No definite difference can be established between the three positions. Thus, higher angular values were sometimes recorded in the erect position than in the two tilted ones. M reover in the inward tilted position, the distribution f the individual results seems to be more random th n in the other positions.

DISCUSSION

Th e 10 ubject xhibited similar subjective responses, in that they ea lly reported the changes of the phenomenal horizon in a meaningful

relation to the direction of the resultant vector As shown by Graybiel & Clark (1962) and by one of us (Brandt, 1962) the underestimations for small angles of Φ and overestimations for large angles *in the erect position* are to be regarded as typical responses. The method used in the present study is, in certain respects—with its offsets and other psychophysical precautions—comparable to that proposed by Miller & Graybiel (1963) and yielded compatible results The difference between the response with small and larger angles of Φ—a circumstance also illustrated by the convexity of the individual and mean $Z = f(\Phi)$ curves—cannot be related only to the direction of the resultant force and suggests that the magnitude of this force is also a contributory factor

It must nevertheless be emphasized that even if the subjective responses are characterized by the same appearance of convexity when the subjects were placed in the inward tilted position their pattern is completely different in the outward tilted attitude There is, in fact an extreme variation which does not permit any conclusions about the relation between the produced reaction and the magnitude Our presentation allows a strict comparison between the responses in respect to the *size* of the force field, which—in view of the experimental conditions—develops similarly in the three positions. The other observation is the consistent underestimation of the phenomenal horizontal when the resultant acts in the longitudinal axis of the body the head being kept in an exact prolongation of this axis. At this moment the dynamic situation must be regarded as identical to that when the subjects are incited to indicate their horizontal when seated erect in a tilting chair (which they normally do readily with up to 1 of error) The only difference between the two situations is the magnitude of the acting force which is 0.5 G more in the present dynamic situation than in the static state These two observations—which do not seem to be explainable on physiological grounds alone—are examples of the possibilities offered by this method of separating the effect of directional and magnitudinal factors This cannot in fact be done with devices commonly used in labyrinthine studies

The lack of subjective responses, especially as regards the changes foot or headwards, is surprising This applies particularly in the inward tilted position, where the increasing force acting more or less head to seat should reasonably elicit an apparent movement headwards (cf Brandt & Fluur 1966 *b* and *c*) The conclusion which can be drawn from these findings is that individuals, when acted on under these conditions by a force field from their side are capable only of reporting changes in the rolling plane whereas other specific indications remain highly uncertain and are almost nil

On the other hand the ocular changes demonstrate more significant patterns of response As a rule the torsion of the eye is in the same direction as the resultant vector or—according to the d Alembertian point of view—in the opposite direction to the gravitoinertial force produced

This applies to the evaluated torsions along the Y and X axes, where a positive relation can, incidentally be detected between the quantity of torsion and the magnitude of the current force even if this relation is not as apparent in excessive relative obliquity of the force field

As far as the torsional position in the rolling plane is concerned, the eye reacts by countertorsion in the same way as it would to a simple tilt occurring in the frontal plane In the relevant position, and with the present procedure fixation on the camera target cannot seriously influence this movement of the eye, since this proceeds around its line of sight Nor can the fixation explain the quantitative difference between the objective and subjective responses, this development strongly indicating a close relation to the magnitude Otherwise the two responses seem to progress in different ways, and in poor association. Consequently this apparent change cannot rationally be ascribed to the ocular rotation in the rolling plane which occurs simultaneously with the apparent angular displacement in the same plane and in the opposite direction, and which is greatly inferior in size On the other hand, the differences between the two patterns of response are such that they seem to express two distinctly separated reactions to the same stimulus.

ZUSAMMENFASSUNG

U ter Anwendung in früher beschriebenen Zentrifugen-Test Methode wur den di Positions ränderungen im Raum längs der drei Achsen eines beobachteten Gege st ds l el er Dunk lkammer registriert. Zehn Testpersonen wur den kopfwärt l Lage g bracht, ihre ll k Seite dem Zentrifugenzentrum zugewandt Um d e dem gegebe en Kraftfeld anhaftenden Richtungs- un l Grössen f ktoren zu trenn n wurde das Verfahren mit derselben Testperson in drei Neigungspositionen l der Frontalebene (aufrecht – HF 0 Neigung, 30 einwärts geneigt HF 60 usw 30 auswärt geneigt – HF 30 usw) wiederholt. Unter Benutzung ner Infrarot (IR) Technik wurde in Auge gefilmt und dessen Dreh ng gl ichlaufend lä gs derselben drei Achsen simultan mit den subjekti erhaltenen Daten sgewertet Di entstandene Winkelzunahm zwischen der *resultierenden Kraft und der phy ikalischen Vertikale* (Wink l Φ) erzeugt in der Regel ein scheinbar rechtsläufige Drehung der phä menalen Horizontalen in die beiden Positionen HF 30 usw und HF 0° N igung im ei em klar posi iven Verhält is zur relativen Richtu g und auch zur Grösse des Kraftf lds. Die grosse U gewi sheit der M ldungen in der Position HF 60° usw liess die glei hen F lgerunge nicht zu Simultan konnte eine Gegenrollung des Auges um l Si htlin in die entgegengesetzt Richtung der anfänglichen N igung *und* der Wink l erschi bung der Horizontalen beobachtet werden Der Umfang der Gegenrollung war w it geri ger in Richtung des Neigungswinkels und des subjekti en Phänomen und st d — wenigsten i aufrechter und einwärt geneigter Position — in inem bestimmten Verhältni zu sowohl den Richtungs- wie Grössenf ktoren Gewi se U terschiede i den Mustern subj kti er und okularer Reaktion wurden sowohl in der rollenden Ebene (Z A hse) und längs der anderen be den Achsen (X und Y) untersucht und lassen vermut n, dass es sich bei

den beiden Reaktionstypen um streng getrennte Reaktionen zum selben Stimulus handelt.

REFERENCES

AUBERT H 1861 Eine scheinbare bedeutende Drehung von Objekten bei Neigung des Kopfes nach rechts oder links Virchows Arch 20 381

BAUERMEISTER, M 1964: Effect of body tilt on apparent verticality apparent body position, and their relation J Exp Psychol 67 142

BRANDT U 1962 Reorientation and vestibular function. Comparison in human centrifuge between fighter pilots and non aviators. *Acta Ot laryng* (Stockh.) 54 543

BRANDT U and FLUUR, E., 1966 a: Postural perceptions and compensatory di placements of the eye in respect to a presented force field. Synchronous three-orthogonal registra tion *Acta Otolaryng* (Stockh) 62 252.

— 1966 b: Postural perceptions and y displacements produced by a resultant vecto acting in the median sagittal plane of the head I Responses along three axes by stepwise increasing Φ with the subject heading centripetally in an erect a d a tilted position *Acta Otolaryng* (Stockh) (in press)

— *1966 c Postural percepti ns and eye displacements produced by a resultant vect* acting in the median sagittal plan of the head. II Continuous responses along the Y axis with the subject in a vertical position, heading centripetally and centrifugally *Acta Otolaryng* (Stockh.) (in press)

DAVIES, A D M and LEYTHAM, G W H 1964: Perception of verticality in adult life *Brit J Psychol* 55 315

GRAYBIEL, A and CLARK, B 1962 Th v lidity of the oculogravic illusion as a specific indicator of otolith functi n *Research report* No 67 and NASA Order N R-67 U.S. Nav Sch. Aviat Med Pensacola, Fl

GRAYBIEL, A and WOELLNER, R C., 1958: A new and objective method f r mea uri g ocular torsi n *Amer J Ophthal* 47 349

How RD I P and TEMPLETON W B 1966 *Human Spatial Ori ntati n* John Wiley and Sons, London, New York, Sydn y pp 50, 197–199

M NN, C. W BERTHELOT BERRY N H and DAUTERIVE, H J 1949 The perception f the vertical 1 Vi ual and non-labyrinthin cues. *J Exp Psych l* 39 538

MILLER, E and GRAYBIEL, A 1963: Role of the tolith organ in the perception of horiz ntality Proj MR 005 13-6001 Subtask 1 Rep. N 80 U.S Na Sch A iat. Med Pensacola, Fla

— 1964 Magnitude of gra itoin rtial force an ind pendent variabl in egocentric vi ual localizati n f the horiz ntal Proj MR 13-6001 Subt k 1 Rep N 98 U.S Na Sch Aviat Med P nsacola, Fla.

MÜLLER, G E 1961 Über das Aubertsch Ph n m non *Z Psych l Phys l Sinn s g* 49 109

P ssey G E., nd R J T 1950: The percepti n of the erti l X. Adapt ti effects in th djustment f the visual ertical. Int R p No 17 U.S Na Sch A i t Med. Res and Tulane Univ

WAPNER, S nd WERNER, H 1955: Gest lt laws of rg nisatio nd org ni mic theory of percepti n: ffect f a ymm try induced by th f ct f imila ity o the position of th pparent m dian plane and apparent horizon. *Am r J Psychol* 58 258

WITKIN, H A nd ASCH S E., 1948 Studies in space ri tati n III Percepti n f the upright in the abse ce f a visu l fi ld *J Exp psychol* 38 603

U Brandt M.D Lab of Av ati n Med cine
Karol nska Institut t St kh lm 60
Swed n
E Fluur M.D D pt of Ot l ryngology
Ka olinska Sjukhu et Stockholm 60
Swed n

R cei ed Decembe 5 1966

AN UNUSUAL CASE OF ADENOCARCINOMA OF THE NOSE

B JAZBI
Copenhagen Denmark

From the Department of Ot laryngology (Head J Falbe-Hansen)
Kommunehospitalet Copenhagen

An unusual case f adenocarcinoma of the nose is described which began as a simple nasal polyp Although clinically invasive microscopic investigations did not how any definit malignant changes until after 3 years. Despite vigorous ttempts it did not respond to surgery or irradiatio treatment. It showed progressi e locally malignant changes but did not metastasise

Adenocarcinomas of the nose are rare neoplasms which are usually less malignant than other carcinomas of the nose They appear locally malignant involving the septum and the neighbouring paranasal sinuses and an interesting feature of these tumors i the variable microscopic picture at dif ferent clinical stages of the growth They very rarely if ever metastasise

CASE HISTORY

A 63 year-old man was admitted in April 1960 complaining of nasal obstruction. Th hi tory revealed that the patient had had n ear nose or throat trouble in th past There wa n hist ry of headache severe colds r sinusitis until spring 1959 when h felt a blockage f the left nasal pa sage which gradually increased d later in l ed the right sid There was blood-stained mucopurulent discharge H consulted an E.N.T pecialist wh diagnosed asal polypi a d rem ved th m. The patient w relieved of hi symptoms until August 1959 when more polyp were removed The impro ement lasted only 2 months and polypect my had t be repeated in N ember 1959 This nly produced transitory relief because he gain d veloped n sal obstruction which was total on th left and partial th right sid There was no history of head ch Hearing was ormal but th sense f mell had gon and the patient complained of dryness the mouth because f oral respiration He had lost 1 kg weight 1 th 3-4 week before he wa seen in our department

ON EXAMINATION

Ex minati n f the n se showed no abnormality on the right side except a light deflection of the septum towards the right. On the left side the

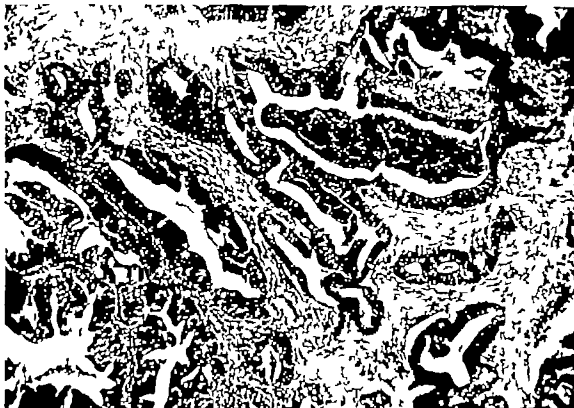


FIG. 1 Adenocarcinoma of the nose—well-differentiat d—sh wing mod rat l irregular glandular arrang ment. The nucl i of th heaped up columnar epithelium are in variable positions and there are mit tic figures prese t

vestibule was completely filled with greenish yellow pus Suction revealed the nasal cavity to be occluded by a granulating tumor mass which bled on touching Posterior rhinoscopy showed the left choana to be completely filled with tumor mass but the right choana was free

Nothing abnormal was detected on examination of the rest of the body Colour index haemoglobin and blood picture were within normal limits E.S R was 38 mm/hour

The x ray of the nose and paranasal sinuses revealed "Marked clouding of all the sinuses including sphenoidal sinuses There is an abnormal shadow in the nasal cavity and also there appears to be atrophy of the conchae and probably partial deflection of the nasal septum on the whole the picture resembles that of multiple nasal polypi accompanied by severe sinusitus

Four days later the polypi were removed and left intranasal ethmoid ectomy performed Microscopy of the polypi showed "Nasal polypi with superficial precancerous epithelial changes and moderate sub-acute in flammation of simple type"

The patient was discharged after a week and seen at the Radium Sta tion and it was decided that there was no justification for radium treat ment at that moment But 4 months later the patient returned to us again wih his usual complaints plus bouts of sneezing about six times a

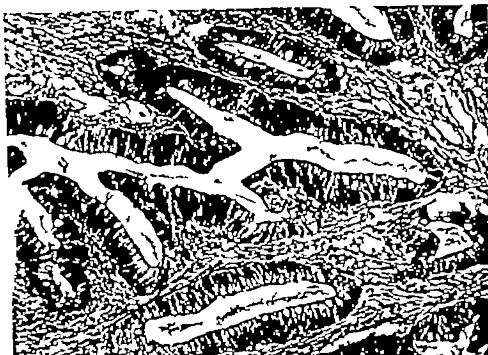


FIG. 2. Showi g detail of well-differentiated adenocarci ma of the nose.

day accompanied by purulent and sometimes even blood-stained secretion from the nose but no epi taxis This time removal of pus after suction revealed nasal polypi on the left side while the right side appeared normal The polypi were removed and sent for microscopy which showed "severe papillary aden maton changes in the respiratory epithelium with scat tered area of severe precancerous changes possibly beginning to undergo malignant change "

This time x-ray of the sinuses howed blurred contours of the orbital w ll on the left ide giving rise to a suspicion of tumor formation with bone de tructi n

Alth ugh hi tol gy did not how malignancy on clinical grounds the patient wa given telecobalt (3903 r) treatment from 10.9 to 15 10 1960 but in pite of thi he returned 2 months later with similar complaints and in a l liti n left-sided headaches.

A radical operation was then performed on the left ethmoidal, frontal nd maxillary sinuses. Tumor mas was f und extending from the base of th cranium to the orbit and encroaching on the ethmoidal cells and there was thick pu in the frontal and ethmoidal sinuses. In the left eth m idal sinu f ur gold tubes, each containing 10 mg radium emination, were placed in the most su picious reas f r 6 hours. This gave the patient bout 8 month of freedom after which he again came back with a nose l locked by a tumor ma s.

On three subsequent visits the tumor mass was removed but on the fourth time the right nostril was found to be involved and the tumor was removed from the right side also Histology again showed only precancerous changes but no definite malignancy

In 1962 the patient was seen and discussed again at the Radium Station It was agreed that the tumor mass was probably resistant to telecobalt and so it was decided that a cytotoxic drug should be tried instead Treatment commenced with Methotrexate 5 mg daily for 21 days This was followed by a week s interval and then a further 4-week course was given but in spite of vigorous treatment surgically and the use of radiotherapy no fruitful results were gained and the patient kept coming to the hospital regularly at 3–5 month intervals for surgical removal of the tumor mass, being subjected to a total of 21 operations in six years

During this time no biopsy showed definite malignant change until February 1966 when the patient came back to the hospital with his usual symptoms The tumor mass was removed from both sides of the nose The septum was found to be eroded by the growth and the paranasal sinuses were filled with the tumor mass which looked more suspicious than before Microscopic examination of the last specimen showed "a well differentiated invasive adenocarcinoma with a good deal of necrosis and secondary infection This also showed like previous biopsies areas of papillary adenomatous pattern

ZUSAMMENFASSUNG

Es wird ein ungewöhnlicher Fall von Adenocarcinom der Nase beschrieben der wie ein gewöhnlicher Nasenpolyp zu wachsen begann Obwohl klinisch invasiv zeigten mikroskopische Untersuchungen erst nach 5 Jahren definitiv maligne Entartung Trotz heftigen Versuchen sprach er nicht auf chirurgische oder Strahlen Behandlung an Er zeigte progressive lokale Entartung aber er metastierte nicht

ACKNOWLEDGMENTS

I wish to thank Dr Hemming Poulsen of the Institute of Pathology Kommunehospitalet for his kindness and co-operation in making sections and photographs. My special thanks are due to Professor I Friedmann of the Institute of Laryngology & Otology Gray s Inn Road London for his kind help opinions and providing microphotographs on the last specimen

REFERENCES

FRIEDMANN I Personal communication
Atlas of Tumor Pathology section 4 1964 (U.S Armed Forces Institute of Pathology)

Dept of Otolaryngology Kommunehospitalet
Copenhagen Denmark

Received July 29 1966

Acta oto-laryngologica 63, 69–73 (1967)

VALIDITY OF MEASURES OF CALORIC TEST RESPONSE

R. HINCHCLIFFE
London England

From the Institute of Laryngology and Otology University of London

The duration and the maximum velocity of the slow phase of the nystagmus induced by the hot and cold stimuli in the caloric test were correlated with the auditory threshold for the one hundred ears of a consecutive series of fifty cases of Menière's disease. The highest correlation were observed to occur with respect to the maximum velocity of the slow phase of the nystagmus induced by the hot thermal stimulus. A principal component analysis showed the other measures (nystagmus duration and responses to the cold stimulus) of the caloric response to have high loadings on principal components other than Component I.

INTRODUCTION

Evidence has been presented to indicate that the caloric test performed with the eyes closed and using an electro-oculographic recording could probably afford more valid measures of vestibular function than the conventional clinical test performed with the eyes open and fixating (Hinchcliffe 1967). However, even if we are agreed to performing the caloric test in this particular way, it is still controversial as to which particular index of response we should use. As indices of response the duration of induced nystagmus, the maximum velocity of the slow phase, the beat frequency and the amplitude of a nystagmus all have their proponents. Moreover, as the previous paper showed, one of the two composite indices of vestibular response, i.e. directional preponderance, is not a pure measurement even when the composite index has been calculated from measurement determined electro-oculographically with the eyes closed. It therefore behoves us to consider the validity of the various indices of the caloric response and attempt to do this for simple indices, such as the response of one ear to one particular thermal stimulus, instead of considering a composite index.

Since the two principal measurements that are contending for pride of place are the duration of nystagmus and the maximum velocity of the slow component, it would be appropriate for us to correlate these particular measures with some other independent measure of labyrinthine function.

This study was supported by a grant from the Medical Research Council (G.963/132 B)

It can be postulated that in some pathological process that is common to both the auditory and vestibular parts of the labyrinth impairment of function of the vestibular labyrinth should go to some extent hand in hand with impairment of function of the auditory labyrinth. Consequently with such a pathological process, for example Menière s disease, a signifi cant correlation should be found between valid measures of vestibular function and valid measures of auditory function Moreover one would presume that measures of vestibular function that had a higher validity would show higher correlations with the valid measures of auditory function

PROCEDURE

For the purposes of this study the data on a series of fifty consecutive patients who were diagnosed as suffering from "Menière s disease" by otologists at the Royal National Throat Nose and Ear Hospital London were analysed Each patient had had a determination of auditory thresh olds by conventional pure tone audiometry and a caloric test had been performed with the eyes closed and with electro-oculographic recordings. Mental activity had been ensured during the test. For each ear and for each thermal stimulus the duration of the induced nystagmus and the maximum velocity of the slow phase were calculated

For the hundred ears of this series of fifty patients product moment correlation coefficients were obtained for the auditory thresholds at each of six frequencies and the corresponding measures of duration and maximum velocity of the slow phase of the nystagmus resulting from both the hot and the cold stimuli These results are shown in Fig 1 A Hotelling principal component analysis (1933) of the ten measures of labyrinthine function in this particular study was obtained These ten measures were the hearing levels at 250 500 1000 2000 4000 and 8000 Hz, duration of nystagmus induced by the hot stimulus maximum velocity of the slow phase of the nystagmus induced by the hot stimulus, duration of nystagmus induced by the cold stimulus and the maximum velocity of the slow phase of the nystagmus induced by the cold stimulus These results are shown in Table 1

DISCUSSION

Fig 1 shows that the highest correlation that was obtained for an index of vestibular function is with respect to the maximum velocity of the slow phase of the nystagmus induced by the hot thermal stimulus This measure shows correlation coefficients consistently and appreciably higher than those that obtain for the other indices of vestibular function In contrast the correlations obtaining for the duration of nystagmus induced by the cold thermal stimulus, i e probably the most universally used index of vestibular response barely attain significance level

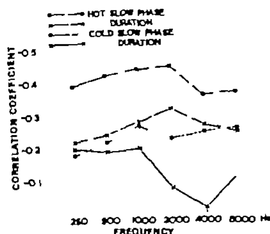


Fig. 1. Graph showi g correl tion f maxim m locity of the slow phase f ystagmu induced by the hot thermal stim lus, of the duratio f nystagm induced by the hot thermal timulus, of the ma imum elocity f the low phase f nystagmus induced by the cold thermal stimul nd f the duratio of ystagmus induced by the cold thermal stimul with the ditory threshold t rious frequencies.

Table 1 shows that Principal Component I shows very high loadings on the auditory threshold at all frequencies, but on one index only of vestibular response i.e. the maximum velocity of the slow phase of the hot-induced nystagmus. Moreover all the auditory threshold measurements and the maximum velocity of the low phase of the hot induced nystagmus show their highest loadings with respect to this Component I (It is to be noted that we expect negative loadings on the caloric test results since here we are not mea uring the degree of vestibular loss, but the degree of residual activity.) Principal Component II shows high loadings on both the dura tion n l the m ximum velocity of the slow phase of the cold-induced nystagmus. Principal Component III hows high loadings on the nystagmus durati ns for both the hot and the cold stimuli Principal Component IV show a high l adi g on one measurement only i.e the duration of the h t induced nystagmus Principal Component VI shows significant load ings n both the 2000 Hz and the 8000 Hz measurements, but in opposite direction

The f llowing interpretati n of these components is suggested. Principal Compon nt I i an index of the severity of the pathological process in producing vestibul -audit ry hyp function. Principal Component II since it affect the cold cal ric timulu only is probably an index of the activity of th contralateral vestibular apparatus. It is to be remembered that only the hot timulu merit the w rd stimulus" since the cold "stimulus" is, in effect, the ntithesi of a timulus. The cold "stimulus" inhibits the activity of the ipsilateral horizontal canal cupula permitting the un restr ined tonic activity of the contralateral horizontal canal cupula. Principal Component III seems to be a factor that determines primarily

TABLE 1 *Hotelling principal component analysis of caloric and auditory measurements*

Vestibulo-auditory measurement		Principal component I (52%)	II (16%)	III (10%)	IV (9%)	V (6%)	VI (3%)
Auditory threshold							
	250 Hz	0.86	0.20	−0.21	0.33	0.06	0.10
	500	0.89	0.18	−0.19	0.33	0.10	0.05
	1000	0.92	0.15	−0.14	0.23	0.06	−0.02
	2000	0.88	0.21	0.09	−0.13	0.02	−0.34
	4000	0.79	0.21	0.29	−0.38	−0.22	−0.15
	8000	0 8	0.14	0.20	−0.29	−0.33	0.37
Caloric test							
Hot stimulus	Nystagmus duration	−0.39	0.22	0.51	0.63	−0.37	−0.06
	Max. velocity slow phase	−0.61	0.54	−0.36	−0.06	−0.36	−0.07
Cold stimulus	Nystagmus duration	−0.27	0.65	0.52	−0.00	0.46	0.08
	Max velocity slow phase	−0.43	0.78	−0.31	−0.10	0.03	0.03

the duration of thermal induced nystagmus whether it be the result of a hot stimulus or a cold stimulus It appears to be unrelated to labyrinthine function Since Principal Component IV shows a high loading on one measurement only i e the duration of the hot induced nystagmus, it must have a basis in some physiological mechanism that is peculiar to this stimulus I would suggest that this is attributable to the vasodilator action of the hot stimulus Jongkees (1948) pointed out that in addition to producing convection currents that cause vestibular stimulation vasodilatation also ensues from the hot stimulus. This vasodilator effect is responsible for the shortening of the hot induced nystagmus duration compared with the cold induced nystagmus duration Principal Component VI shows a relatively high loading but in opposite directions on the 2000 Hz and the 8000 Hz thresholds It might therefore be interpreted as a bipolar effect or some factor which increases the slope of the high frequency part of the audiogram It is possible that this is the ageing factor and is in other words the presbyacutic effect emerging here

CONCLUSION

From this analysis one must conclude that only the maximum velocity of the slow phase of the hot thermal induced nystagmus measured with the eyes closed is a valid measurement of vestibular function

ACKNOWLEDGMENTS

I am indebted to London University' Institute of Computer Science for computer facilities.

RÉSUMÉ

La durée et la vélocité ma imum de la phase lente du nystagmus provoqué par des stimulus chaud et froid pendant le test calorique étaient corrélati es avec les seuils auditifs pour cent oreilles d'une série consécutive de 50 cas de maladie de Menière Les corrélatives les plus fortes furent observées pour la vélocité maximum de la phase lente du nystagmus provoqué par le stimulus calorique chaud. L analyse des principaux composants montra que les utres mesures (durée du nystagmus et réponse au stimulus froid) de la réponse calorique avaient des chargements élevés sur les composants prin ipaux à l exception du Composant I.

ZUSAMMENFASSUNG

Die D uer und die Höchstgeschwindigkeit der langsamen Phase von Nystagmus, hervorgerufen durch die heissen und kalten R l mittel in der kalorischen Probe wurden mit den Gehörschwellen für die hundert Ohren von aufeinander folgenden Seri n von 50 Fällen der Menièrischen Kra kheit in Zusammenhang gebracht. E wurde beobachtet, dass die höch ten Korrelat durch di Höchst geschwindigkeit der la gsamen Phase von Nystagmus, hervorgerufen durch das hei s-thermale Reizmitt l auftraten Eine Analyse der Hauptbestandt ile zeigte dass die übrigen Masz (Nystagmus D uer und Reaktion zu den kalten Reiz mitteln) der kalorischen Reaktion hohe Tragkräft der Hauptkompo ente, abgesehen von Komponent I enthielten

REFERENCES

Hinchcliffe, R., 1967 A comparison of measurement from the li ical caloric test ith those from the test using lectro-oculographic recordi gs. J Laryng 81

Hotelli g, H., 1933 Analysi of compl of statistical riables into principal components. J Educ Psychol 24 417 nd 498.

Jongkees, L. B. W. 1948 V lue of caloric test of labyrinth. Arch Otolaryng (Chic.) 48 402.

Institut of Laryngology & Otology
330 Gray' Inn Road
London, W.C. 1 England

Received July 4 1968

TABLE 1 *Hotelling principal component analysis of caloric and auditory measurements*

Vestibulo-auditory measurement		Principal component I (52%)	II (16%)	III (10%)	IV (9%)	V (6%)	VI (3)
Auditory threshold							
	250 Hz	0 86	0.20	−0.21	0.33	0 06	0 10
	500	0 89	0 18	−0 19	0.33	0 10	0.05
	1000	0 92	0 15	−0 14	0.23	0 06	−0.02
	2000	0.88	0.21	0 09	−0 13	0 02	−0.34
	4000	0 79	0.21	0.29	−0.38	−0.22	−0 15
	8000	0 78	0 14	0.20	−0.29	−0.33	0.37
Caloric test							
Hot stimulus	Nystagmus duration	−0.39	0 22	0.51	0 63	−0.37	−0 06
	Max. velocity slow phase	−0 61	0.54	−0.36	−0 06	−0.36	−0 07
Cold stimulus	Nystagmus duration	−0.27	0 65	0.52	−0 06	0 40	0 03
	Max. velocity slow phase	−0 43	0 78	−0.34	−0 10	0 03	0 03

the duration of thermal induced nystagmus, whether it be the result of a hot stimulus or a cold stimulus It appears to be unrelated to labyrinthine function Since Principal Component IV shows a high loading on one measurement only i e the duration of the hot induced nystagmus, it must have a basis in some physiological mechanism that is peculiar to this stimulus I would suggest that this is attributable to the vasodilator action of the hot stimulus Jongkees (1948) pointed out that in addition to *producing convection currents that cause vestibular stimulation vasodilata* tion also ensues from the hot stimulus This vasodilator effect is responsible for the shortening of the hot induced nystagmus duration, compared with the cold induced nystagmus duration Principal Component VI shows a relatively high loading but in opposite directions, on the 2000 Hz and the 8000 Hz thresholds It might therefore be interpreted as a bipolar effect or some factor which increases the slope of the high frequency part of the audiogram It is possible that this is the ageing factor and is in other words the presbyacutic effect emerging here

CONCLUSION

From this analysis, one must conclude that only the maximum velocity of the slow phase of the hot thermal induced nystagmus measured with the eyes closed is a valid measurement of vestibular function

Unfortunately there are very few published papers reporting larger series of papillomatosis cases, uniformly treated and with a sufficiently long follow-up (Holinger *et al* 1950 Björk & Weber 1956) When dealing with a disease of such an unpredictable clinical course as papillomatosis it is not possible—in our opinion—to draw valuable therapeutic conclusions from a small series of cases kept under observation for a period shorter than 3 years. In many instances of reported successful results it may happen that the beginning of the treatment coincides with the regressive phase of the disease (Webb, 1956)

OWN CASE MATERIAL

During the last 17 years (1947–64) we have kept under observation at the Otolaryngologic Department of the Medical Academy in Krakow 107 cases of laryngeal papillomatosis found in children from 0–14 years of age For the reasons already given, cases of laryngeal papillomatosis occurring in adults, although quite a considerable number of them were observed, were purposely *not* included in this series.

Among these 107 cases there were 64 boys and 43 girls this proportion of the sexes is in accordance with other authors who found boys were more frequently affected by papillomatosis than girls (Crowe & Breitstein, 1922 Björk & Weber 1956)

Onset of symptoms

The first symptom of the disease usually hoarseness, was noted by parents during the first years of age in 37 children (34%)—Table 1 In 8 cases some pathologic change in voice was noted by the mother from birth. This observation may be taken as a possible indication of the parental occurrence of laryngeal papillomatosis, already suggested by some authors (Hajek 1950)

Influence of living conditions

Björk & Weber (1956) reported a marked decrease in the incidence of laryngeal papillomatosis in comparison with the immediate post war period They explained it as the result of improvement in social and hygienic conditions taking place in Finland.

In our material a very similar state was to be observed in the period [illegible]–54 [illegible] new cases of papillomatosis were registered at our Department whereas in the period 1955–64 there were only 33 new cases. Moreover it was found that the children with papillomatosis belonged, in the great majority of cases, to the families with lower wages. This seems to lend weight to Björk & Weber (1956) statement that social and hygienic conditions do play a certain role in the incidence of laryngeal papillomatosis.

Acta oto-laryngologica 63 74–86 (1967)

LARYNGEAL PAPILLOMATOSIS

J Szpunar
Kraków Poland

From the Department of Otolaryngology (Acting Head Ass Prof H Gans) the Medical Academy Kraków

A series of 107 cases of juvenile laryngeal papillomatosis, comprising only children treated personally in the years 1947–64 with a follow-up of some years, is presented Some problems concerning laryngeal papillomatosis such as onset of symptoms, influence of living conditions, influence of endocrine factors, and therapeutic procedures are discussed

The rationale of intralaryngeal submucous injections of estradiol into the base of removed growths is shown The favourable, restraining effect of estradiol on papillomatosis is most probably not a specific *endocrine but a local connective tissue response which increases* the local resistance of tissue to a viral infection

The results of such treatment are shown to be very good in the long run for all cases of papillomatosis. They were cured in the great majority of cases in the remaining cases the papillomatous process was rendered inactive and strictly localized The functional results were also very good

Arguments for the viral etiology of laryngeal papillomatosis and their counter-arguments are presented In the author s own virologic studies of 23 previously untreated papilloma cases occurring in children of 3–12 years no definite growth of viruses was obtained when inoculating with suspension of papillomatous tissue the following tissue cultures human embryo fibroblasts, human thyroid and embryonal bovine kidney

Juvenile laryngeal papillomatosis is a quite different morbid process from hyperkeratotic papilloma in adults the latter being a precancerous condition The clinical picture and the histopathology of papillomatosis have already been described by numerous authors

Although juvenile papillomatosis of the larynx may persist from early childhood into adult life even into old age, and papillomatosis of the juvenile type can sometimes make its appearance in an adult larynx it is only in children that this disease takes a typical clinical course That is why in our opinion studies of laryngeal papillomatosis should only be carried out in children

A large number of articles on this subject has already been published many of them introducing a new method of treatment (Hollingsworth *et al* 1950 Holinger *et al* 1950 1962 Moffit 1959 Birck & Manhart, 1963)

tomy. Secondly, contrary to the statements of earlier authors who advocated tracheotomy as a therapeutic means of putting the larynx at rest, a tracheotomy has an unfavorable, stimulating influence on laryngeal papillomatosis. Lastly, endoscopic removal of obstructing laryngeal papillomata in children with even marked dyspnea presents, in experienced hands, no more difficulties than performing an urgent tracheotomy. Since 1958 we have not performed tracheotomy in a single case of papillomatosis.

Endoscopic removal

This is regarded by many authors as a very efficient method of treatment. But it should be stressed that all endolaryngeal manipulations must be done very gently without any injury to the surrounding mucosa and that only pedunculated growths may be removed.

There is no doubt that the immediate effects of a properly performed removal of the papillomata are often favourable and the clinical symptoms may completely disappear. Still the papillomata nearly always recur sooner or later after removal. The tendency to recur is strictly correlated with the rate of growth of the papillomata, i.e. with their "dynamism". It may vary considerably from one case to another but also in the same individual which depends on many factors that we do not clearly understand. The tendency to recur and dynamism of growth may be—to a certain extent—inferred from histologic picture of a papilloma (Imfeld 1943, our unpublished studies with Dr. Winowski).

Thus, the subsequent effect of a removal cannot usually be foreseen. In any case complete and permanent disappearance of papillomatosis after a single or a few removals is quite exceptional. That is the reason why many authors tried to find a method by which it would be possible to slow down the rate of regrowth of the papillomata in order to lengthen the recurrence-free period and, by repeating the treatment, to obtain a complete cure, i.e. permanent disappearance of all vestiges of papillomatosis.

Influence of hormones

There is a widely held view that laryngeal papillomatosis disappears spontaneously at puberty. Björk & Weber (19 6) do not share this opinion; in the majority of their patients who recovered cure took place before puberty whereas in some other cases the disease continued for many years after puberty. In our series the age at which the papillomata completely disappeared (after treatment) varied from 6–14 years, the average being 11 years 4 months. We also see no clear evidence for accepting the view that laryngeal papillomatosis should always regress spontaneously at puberty.

The comportment of papillomatosis of the juvenile type occurring in adults differs markedly from that in children. In adults there is usually

TABLE 1 *Symptoms noted by the parents during first 3 years of age in 37 cases of papillomatosis*

	Cases
From birth	8
Up to 1 year of age	15
1–2 years of age	5
2–3 years of age	9
Total	37

Treatment

In the beginning we tried many therapeutic methods for papillomatosis X ray therapy electro-cautery or coagulation chemical cauterization antibiotics of the tetracycline group antimitotics such as podophyllin, colcemide and others. We did not try the more newly reported methods such as cryotherapy and ultrasound therapy (Birck & Manhart 1963) We waited for confirmation from other centres of encouraging results, reported by the original authors but no such papers appeared

Now we have no doubt that irradiation electric or chemical cauterization and external surgery should have no place in the treatment of papillomatosis in children because of the considerable inherent risks for the future of the child

Local application of podophyllin sometimes brings good immediate results but the subsequent results are as a rule disappointing We are even under the impression that repeated applications of podophyllin have in th long run a rather stimulating influence on papillomata

Antibiotics of the tetracyclin group may sometimes be of value in cases where there is an association of inflammation with papillomatosis (which occurs not infrequently after endolaryngeal surgery) but they do not seem to influence the course of papillomatosis as such at all

Tracheotomy

In our material 22 children were tracheotomized, nine of them being referred to our department for treatment with a tracheostoma already present We performed tracheotomy in 13 of our earlier cases either before or during treatment One of these children died from a copious hemorrhage arising from the wound after an urgent tracheotomy performed by a young assistant

We now think that tracheotomy can and should be altogether avoided in the treatment of laryngeal papillomatosis There are many reasons for this attitude Firstly it involves a considerable risk of a papillomatous spread to the trachea and bronchi which constitutes a bad prognosis. We lost two children in whom an uncontrollable spread of papillomatosis into the small bronchi occurred in connection with the performance of tracheo-

TABLE 2. *Results of treatment (endoscopic removal + intralaryngeal injection of estradiol) in 10 cases of laryngeal papillomatosis*

	Cases	
No trace of papilloma for more than 3 years	40	= 70%
No trace of papilloma for less than 3 years	14	
Small, inactive remnant of papillomata	11	= 30%
Still under treatment	13	
Dead	4	
No follow-up	25	
Total	107	

parations (like stilboestrol) of different chemical structure but having a imil r hormonal acti n lack any influence on the ground substance (\ Haam & Rozenfeld, 1912) whereas the action of corticosteroids on the connecti tissue i quite the opposite of that of estradiol (Boumisol 1962) When we obtained no favourable result injecting stilboestrol intra laryngeally in papillomatosi we were convinced that the results obtained with estradiol were due to local cellular and ground ubstance response to this ubstance and not to its hormonal action We also tried local injections of hydrocortisone in papill matosis but the therapeutic results were disapp inting

OWN RESULTS

The result f tre tment by repeated removal of the papillomata and ul mucosal injection of estradi l into the base of the growths are shown in the T ble 2 Thi method ha been con istently in use in our depart ment since 10 2 (Srpunar 19ɔ3) The papillomatous changes either completely disappeared (54 cases) or were confined to small, almost inactive remnants (11 cases) 13 cases are till being treated. As the result of thi treatment we have now no cases with an uncontrollable growth, transgres ing the confines of the larynx or appreciably narrowing the laryngeal lumen.

We feel that only uch cases of papillomatosi may be considered cured a d not show any trace f papillomata for more than 3 years. Therefore we hav di ided the gr up with no trace of papilloma into two subgroups (a) 40 cases in which the larynx wa completely free from the disease

not so great a tendency to growth although the tendency to recur after removal remains Hollinger *et al* (1962) noted disappearance of papillomatosis during pregnancy in three women but also reported a case where papilloma grew exuberantly during pregnancy to regress after delivery We observed a case very similar to the latter

Although interpretation of all these data may be manifold there is little doubt that the female hormone may have a significant influence on the course of juvenile papillomatosis Broyles (1940) introduced a treatment of papillomatosis with estrogenic hormones by topical application of Amulotin In order to obtain a longer lasting therapeutic effect we modified Broyles procedure, injecting a hormone preparation (estradiol) intralaryngeally (submucously) into the base of the growth, after a thorough but gentle endoscopic removal of papillomata The technique of this method was reported in detail in *Acta Otolaryngologica* (Szpunar 1957)

We soon realized however that the favourable effect of estradiol on papillomatosis is not necessarily linked with its hormonal action but results from a *direct* influence of this group of substances on both the epithelium and connective tissue

Rationale of intralaryngeal injections of estradiol in papillomatosis

Estrogens are biologically very active substances They exert a regulating and restraining influence on the epithelium of both sexes (Burrows, 1949) But their action on the ground substance of connective tissue is here of much greater importance they cause an increase in the amount of acid mucopolysaccharides (hyaluronic acid) and thus shift the sol/gel state toward the more solid gel At the same time they bring about a decrease in cellular and capillary permeability which is followed by a decreased spread in the tissues of solutions, particulate matter bacteria and virus particles This effect is not a specific endocrine but a local connective tissue response (Schiff & Burn 1961)

It has been shown that estrogens have a significant protective action against virulent bacterial infections in experimental animals and that they increase considerably (three to fivefold) resistance to viral infections (v Haam & Rozenfeld 1942) It has been proved that this diminished susceptibility to viral infections under the influence of estrogens is caused by the above-described changes in the ground substance of infected tissues (Taylor & Sprunt 1943) It is easily understandable that in tissues showing such changes the chances of viral particles getting into a susceptible cell are less and a viral infection remains more localized

These experimental studies confirm the previously known *clinical fact* that changes in the biochemical conditions of some tissue may have a definite influence on the course of many virus infections (Boumlsol 1962) In the previously cited studies it has also been shown that synthetic pre-

TABLE 2 *Results of treatment (endoscopic removal+intralaryngeal injection of estradiol) in 107 cases of laryngeal papillomatosis*

	Cases	
No trace of papilloma for more than 3 years	40	~70%
No trace of papilloma for less than 3 years	11	
Small, inactive remnants of papillomata	11	~30%
Still under treatment	13	
Dead	4	
No follow-up	2?	
Total	107	

parations (like stilboestrol) of different chemical structure but having a similar hormonal action lack any influence on the ground substance (v. Haam & Rozenfeld, 1942) whereas the action of corticosteroids on the connective tissue is quite the opposite of that of estradiol (Boumisol 1962) When we obtained no favourable results injecting stilboestrol intralaryngeally in papillomatosis we were convinced that the results obtained with estradiol were due to local cellular and ground substance response to this substance and not to its hormonal action We also tried local injection of hydrocortisone in papillomatosis but the therapeutic results were disappointing

OWN RESULTS

The results of treatment by repeated removal of the papillomata and submucosal injections of estradiol into the base of the growths are shown in the Table 2 This method has been consistently in use in our department since 1952 (Szpunar 1953) The papillomatous changes either completely disappeared (54 cases) or were confined to small almost inactive remnant (11 cases) 13 cases are still being treated. As the result of this treatment we have now no cases with an uncontrollable growth transgressing the confines of the larynx or appreciably narrowing the laryngeal lumen

We feel that only such cases of papillomatosis may be considered cured as do not show any trace of papillomata for more than 3 years. Therefore we have divided the group with no trace of papilloma into two subgroups ( ) 40 cases in which the larynx was completely free from the disease

not so great a tendency to growth although the tendency to recur after removal remains Hollinger *et al* (1962) noted disappearance of papillomatosis during pregnancy in three women but also reported a case where papilloma grew exuberantly during pregnancy to regress after delivery We observed a case very similar to the latter

Although interpretation of all these data may be manifold there is little doubt that the female hormone may have a significant influence on the course of juvenile papillomatosis Broyles (1940) introduced a treatment of papillomatosis with estrogenic hormones by topical application of Amniotin In order to obtain a longer lasting therapeutic effect we modified Broyles procedure, injecting a hormone preparation (estradiol) intralaryngeally (submucously) into the base of the growth, after a thorough but gentle endoscopic removal of papillomata The technique of this method was reported in detail in *Acta Otolaryngologica* (Szpunar 1957)

We soon realized however that the favourable effect of estradiol on papillomatosis is not necessarily linked with its hormonal action but results from a *direct* influence of this group of substances on both the epithelium and connective tissue

Rationale of intralaryngeal injections of estradiol in papillomatosis

Estrogens are biologically very active substances They exert a regulating and restraining influence on the epithelium of both sexes (Burrows, 1949) But their action on the ground substance of connective tissue is here of much greater importance they cause an increase in the amount of acid mucopolysaccharides (hyaluronic acid) and thus shift the sol/gel state toward the more solid gel At the same time they bring about a decrease in cellular and capillary permeability which is followed by a decreased spread in the tissues of solutions particulate matter bacteria and virus particles This effect is not a specific endocrine but a local connective tissue response (Schiff & Burn 1961)

It has been shown that estrogens have a significant protective action against virulent bacterial infections in experimental animals and that they increase considerably (three to fivefold) resistance to viral infections (v Haam & Rozenfeld, 1942) It has been proved that this diminished susceptibility to viral infections under the influence of estrogens is caused by the above-described changes in the ground substance of infected tissues (Taylor & Sprunt 1943) It is easily understandable that in tissues showing such changes the chances of viral particles getting into a susceptible cell are less and a viral infection remains more localized

These experimental studies confirm the previously known clinical fact that changes in the biochemical conditions of some tissue may have a definite influence on the course of many virus infections (Boumisol 1962) In the previously cited studies it has also been shown that synthetic pre-

The viral theory of etiology of papillomatosis is now favoured by the great majority of authors. The arguments for the viral origin of this disease may be arranged in following groups

VIRAL ETIOLOGY OF LARYNGEAL PAPILLOMATOSIS

1 *Clinical*

(*a*) Occurrence of the disease in early infancy speaking in favour of a possible parental infection.

(*b*) Easy implantation of growths in the neighbouring mucosa (pharynx trachea bronchi) greatly facilitated by trauma.

(*c*) A very caprici us clinical course sometimes unrestricted growth and rapid recurrences after removal, interspersed with periods of sponta neous remissions or even regression and, finally prospects of a sponta neous recovery

(*d*) Some blood changes (increased white blood cell count with lymphocytosis and eosinophilia, slight rise of SR) found in cases with rapid growth of papillomata (Szpunar 1957)

(*e*) Influence of endocrine factors on the clinical course

(*f*) Influence of hygienic and environmental factors.

2. Analogies and correlations with similar diseases of known viral origin as cutaneous warts, genital (venereal) warts molluscum contagiosum, etc.

Björk & Weber (1956) found that 71% of their series of papillomatosis had a hi tory of cutaneous warts before or simultaneously with the onset of the disease Also venereal papilloma or a history of it is often noted in the parents of infants with laryngeal papillomatosis (Pinsker & Proud, 1958) In this respect the case of Hajek (1956) is very instructive multiple warts on the genitals of the mother were present at the time of birth but later disappeared the child had laryngeal and genital papillomata.

There are some kind of skin and mucosal papillomas in animals that re both species specific and tissue specific and whose viral origin has been established (Hollnger *et al* 1962) In addition, there are some analogies between laryngeal papillomatosis and Shope s papilloma whose viral etiol gy has also been established

3 *Inoculation xperiment* So far only Ullmann (1923) has succeeded in obtaining a positive inoculation of the vaginal mucous membrane of a dog u ing cell free filtrate of a ma s of infantile laryngeal papilloma Besid this, he ucces fully transplanted laryngeal papilloma from children to laboratory animals and to human skin. His *transplantation* experiments w re confirmed by Ishik w (1938)

Later m ny other authors failed to obtain any positive results by i oculati n of filtrabl cell free suspensions of papillomatous tissue into human volunteers and variou animal species under various experimental conditions. Hollnger *t al* (1962) inoculated many different animal species

TABLE 3 *Functional results in laryngeal papillomatosis*

Effect of the treatment	Normal voice	Some hoarseness
No trace of papilloma (54 cases)	52	2
Small, inactive remnants of papillomata (11 cases)	8	3
Total (65 cases)	60	5

for more than 3 years and (*b*) the remaining 14 cases in which it was free for less than 3 years

There were four deaths in the whole case-material they all occurred in the period before we started treatment with estradiol The causes of death were spread of papillomatosis into the small bronchi—2 cases hemorrhage after tracheotomy—1 case and development of laryngeal carcinoma some years after intensive X ray treatment—1 case. This last case was reported by Cegielska in 1955

There is no follow up of 25 children mostly belonging to the former period of treatment

Functional results of treatment are shown in Table 3 Of 65 cases having finished treatment 60 (93%) have a normal strong voice, although sometimes lower than would correspond to their age The quality of the voice of the remaining five children is not bad they are only slightly hoarse

On the basis of more than 10 years of experience with this method of treatment in laryngeal papillomatosis used in a considerable series of cases (97) we have come to the conclusion that estradiol injected intra laryngeally into the base of removed growths has a definite influence on the papillomata slowing down the dynamism of their growth. Histopathologic examinations of the papillomata removed some time after administration of estradiol in all treated patients (made by Dr Winowski) confirmed its restraining action on growth of the papillomata

This treatment makes it possible to keep all papillomata under control even those *with a very marked tendency to grow and ultimately to bring* about, in the great majority of cases a complete cure with a normal voice But the treatment should be continued systematically for months and sometimes, for years even if there are only small remaining pathologic changes in the larynx In cases of rapidly growing papillomatosis we perform this procedure every 3–4 weeks and later when the growth of papillomata is already under control every 2–3 months Even after a complete disappearance of papillomatous changes we still inject estradiol intralaryngeally 2–3 times in the course of a year to prevent a recurrence

The viral theory of etiology of papillomatosis is now favoured by the great majority of authors. The arguments for the viral origin of this disease may be arranged in following groups

VIRAL ETIOLOGY OF LARYNGEAL PAPILLOMATOSIS

1 *Clinical*

(*a*) Occurrence of the disease in early infancy speaking in favour of a possible parental infection.

(*b*) Easy implantation of growths in the neighbouring mucosa (pharynx trachea bronchi) greatly facilitated by trauma

(*c*) A very capricious clinical course sometimes unrestricted growth and rapid recurrences after removal interspersed with periods of sponta neous remissions or even regression and finally prospects of a spontaneous recovery

(*d*) Some blood changes (increased white blood cell count with lymphocytosis and eosinophilia, slight rise of SR) found in cases with rapid growth f papillomata (Szpunar 1957)

(*e*) Influence of endocrine factors on the clinical course

(*f*) Influence of hygienic and environmental factors.

2. Analogies and correlations with similar diseases of known viral origin s cutaneous warts, genital (venereal) warts, molluscum contagiosum etc. Björk & Weber (19 6) found that 71% of their series of papillomatosis had a history of cutaneous warts before or simultaneously with the onset of the disease Also venereal papilloma or a history of it is often noted in the parent of infants with laryngeal papillomatosis (Pinsker & Proud, 1958) In this respect the case of Hajek (1950) is very instructive multiple warts on th genitals of the mother were present at the time of birth but later disappeared the child had laryngeal and genital papillomata.

There are some kinds of skin nd mucosal papillomas in animals that are both species specific and tis ue specific and whose viral origin has been established (Holinger t al 1962) In addition, there are some analogies between *laryngeal papill matosi and Shope s papilloma* whose viral etiology ha al o been established.

3 *Inoculation experim nt* So far only Ullmann (1923) has succeeded in btaini g a positive inoculation of the vaginal mucous membrane of a dog usi g cell-free filtrate f a mass of infantile laryngeal papilloma Besid this, he successfully transplanted laryngeal papilloma from children to laborat ry animal and to human skin. Hi transplantation experiments were confirmed by Ishikawa (1936)

Later many other authors failed t obtain any positive results by inoculation f filtrable cell-free suspensions of papillomatous tissue into human volunteers and variou animal species under various experimental co litions. Holinger *et al* (1962) inoculated many different animal species

TABLE 3 *Functional results in laryngeal papillomatosis*

Effect of the treatment	Normal voice	Some hoarseness
No trace of papilloma (54 cases)	52	2
Small, inactive remnants of papillomata (11 cases)	8	3
Total (65 cases)	60	5

for more than 3 years, and (*b*) the remaining 14 cases in which it was free for less than 3 years

There were four deaths in the whole case-material they all occurred in the period before we started treatment with estradiol The causes of death were spread of papillomatosis into the small bronchi—2 cases, hemorrhage after tracheotomy—1 case and development of laryngeal carcinoma some years after intensive X ray treatment—1 case This last case was reported by Cegielska in 1955

There is no follow up of 25 children mostly belonging to the former period of treatment

Functional results of treatment are shown in Table 3 Of 65 cases having finished treatment 60 (93%) have a normal strong voice although sometimes lower than would correspond to their age The quality of the voice of the remaining five children is not bad they are only slightly hoarse.

On the basis of more than 10 years of experience with this method of treatment in laryngeal papillomatosis used in a considerable series of cases (97) we have come to the conclusion that estradiol injected intra laryngeally into the base of removed growths has a definite influence on the papillomata slowing down the dynamism of their growth. Histopathologic examinations of the papillomata removed some time after administration of estradiol in all treated patients (made by Dr Winowski) confirmed its restraining action on growth of the papillomata

This treatment makes it possible to keep all papillomata under control even those with a very marked tendency to grow and ultimately to bring about in the great majority of cases a complete cure with a normal voice But the treatment should be continued systematically for months and sometimes, for years even if there are only small remaining pathologic changes in the larynx. In cases of rapidly growing papillomatosis we perform this procedure every 3–4 weeks and later when the growth of papillomata is already under control every 2–3 months Even after a complete disappearance of papillomatous changes we still inject estradiol intralaryngeally 2–3 times in the course of a year to prevent a recurrence

The viral theory of etiology of papillomatosis is now favoured by the great majority of authors. The arguments for the viral origin of this disease may be arranged in following group

VIRAL ETIOLOGY OF LARYNGEAL PAPILLOMATOSIS

1 *Clinical*

(*a*) Occurrence of the disease in early infancy speaking in favour of a possible parental infection.

(*b*) Easy implantation of growths in the neighbouring mucosa (pharynx, trachea bronchi) greatly facilitated by trauma.

(*c*) A very capricious clinical course sometimes unrestricted growth and rapid recurrences after removal interspersed with periods of spontaneous remissions or even regression and, finally prospects of a spontaneous recovery

(*d*) Some blood changes (increased white blood cell count with lymphocytosis and eosinophilia, slight rise of SR) found in cases with rapid growth of papillomata (Szpunar 1957)

(*e*) Influence of endocrine factors on the clinical course

(*f*) Influence of hygienic and environmental factors.

2 Analogies and correlations with similar diseases of known viral origin as cutaneous warts, genital (venereal) warts, molluscum contagiosum, etc. Björk & Weber (1956) found that 1% of their series of papillomatosis had a history of cutaneous wart before or simultaneously with the onset of the disease. Also venereal papilloma or a history of it is often noted in the parents of infants with laryngeal papillomatosis (Pinsker & Proud, 1958) In this respect the case of Hajek (1956) is very instructive multiple warts on the genitals of the mother were present at the time of birth but later disappeared the child had laryngeal and genital papillomata.

There are some kinds of skin and mucosal papillomas in animals that are both species specific and tissue specific and whose viral origin has been established (Hollinger *et al* 1962) In addition, there are some analogies between laryngeal papillomatosis and Shope s papilloma whose viral etiology has also been established

3 *Inoculation experiments* So far only Ullmann (1923) has succeeded in obtaining a positive inoculation of the vaginal mucous membrane of a dog using cell free filtrate of a mass of infantile laryngeal papilloma Beside this, he successfully transplanted laryngeal papilloma from children to laboratory animals and to human skin. His transplantation experiments were confirmed by Ishikawa (1936)

Later many other authors failed to obtain any positive results by inoculation of filtrable cell free suspensions of papillomatous tissue into human volunteers and various animal species under various experimental conditions. Holinger *et al* (1962) inoculated many different animal species

TABLE 3 *Functional results in laryngeal papillomatosis*

Effect of the treatment	Normal voice	Some hoarseness
No trace of papilloma (54 cases)	52	2
Small, inactive remnants of papillomata (11 cases)	8	3
Total (65 cases)	60	5

for more than 3 years and (*b*) the remaining 14 cases in which it was free for less than 3 years

There were four deaths in the whole case-material they all occurred in the period before we started treatment with estradiol The causes of death were spread of papillomatosis into the small bronchi—2 cases hemorrhage after tracheotomy—1 case, and development of laryngeal carcinoma some years after intensive X ray treatment—1 case This last case was reported by Cegielska in 1955

There is no follow up of 25 children mostly belonging to the former period of treatment

Functional results of treatment are shown in Table 3 Of 65 cases having finished treatment 60 (93%) have a normal strong voice although sometimes lower than would correspond to their age The quality of the voice of the remaining five children is not bad they are only slightly hoarse

On the basis of more than 10 years of experience with this method of treatment in laryngeal papillomatosis used in a considerable series of cases (97) we have come to the conclusion that estradiol injected intra laryngeally into the base of removed growths has a definite influence on the papillomata slowing down the dynamism of their growth. Histopathologic examinations of the papillomata removed some time after administration of estradiol in all treated patients (made by Dr Winowski) confirmed its restraining action on growth of the papillomata

This treatment makes it possible to keep all papillomata under control even those with a very marked tendency to grow and ultimately to bring about, in the great majority of cases, a complete cure with a normal voice But the treatment should be continued systematically for months and sometimes for years even if there are only small remaining pathologic changes in the larynx In cases of rapidly growing papillomatosis we perform this procedure every 3–4 weeks and later when the growth of papillomata is already under control every 2–3 months Even after a complete disappearance of papillomatous changes we still inject estradiol intralaryngeally 2–3 times in the course of a year to prevent a recurrence

MATERIAL AND METHODS

In 23 children of 3–12 years of age with moderately to rapidly growing papillomatosis, previously untreated pieces of laryngeal papillomata were removed under sterile conditions, by means of direct laryngoscopy. This material was immediately sent to the Virologic Department and there it was washed in PBS saline. The hemogenisat thus acquired was centrifugated for 10 minutes at 3000 rpm. Antibiotics (penicillin and streptomycin) were added to the supernatant in the concentration of 1000 U (penicillin) and 250 gamma (streptomycin) per 1 ml of supernatant. After incubation for 1 hour each material was inoculated into four tubes of human thyroid tissue culture.

The remaining tissular fragments were divided into single cells by means of trypsin. A suspension of cells was added to monolayers of the following cultures: human embryo fibroblasts, human thyroid and embryonal bovine kidney. (Human thyroid tissue was received from the I Surgical Clinic, human embryos were acquired from the I Obstetric Clinic, of the Medical Academy Kraków. 2–3-month-old bovine embryos came from the slaughterhouse in Kraków.)

After 3 hours incubation when trypsinized cells have been adsorbed by the monolayer they were overlayed by a maintenant liquid or agar medium according to a previously described method (Georgiades *et al.*, 1965). The observation period lasted for 3 weeks.

The trypsinization procedure and cultivation were similar for all kind of tissues and they were carried out according to commonly used methods. The growth medium (which was used for all kinds of tissues) consisted of 0.5% lactoalbumin hydrolyzate in Earl's salt solution with the addition of 10% of calf serum and penicillin together with streptomycin in the concentration of 100 U resp. 100 gamma per 1 ml. The maintenance medium contained 98 parts of 0.5% hydrolyzate in Earl's salt solution and 2 parts of calf serum without inhibitors (the inhibitors were removed by means of the CO method).

RESULTS

Cultures from three papilloma cases had to be discarded because of contamination with moulds. In the remaining cultures coming from 20 papilloma cases *no definite growth of viruses was obtained* using the above-described methods. In a few test tubes some cytopathic effect was noted which could not, however, be transferred to second passage.

DISCUSSION ON VIRAL ETIOLOGY OF LARYNGEAL PAPILLOMATOSIS

Although there is an ever-increasing volume of arguments in favour of the viral etiology of papillomatosis the presentation of definite evidence

with papilloma cell free suspensions and tissue cultures They explain the negative results of all their experiments as "indicating that the papilloma growth agent is species specific It is interesting that Jakobi (1955) had negative results with inoculation of suspensions of papillomata in 12 human beings but four times had positive results with transplantation of papilloma tissue Ullmann (1923) himself also noted many negative inoculation experiments He explained them by assuming that there are only some short periods of growth when the papilloma growth agent shows evident infectivity Other authors (Pinsker & Proud 1958) feel that the "papilloma virus has a low degree of infectivity

4 *Tissue culture* Pinsker & Proud (1958) showed some cytopathic changes in monkey kidney cell cultures under the influence of the fluid obtained from a degenerated culture of papilloma in the embryonate eggs. They could reproduce this effect by passing the fluid to another culture Holinger *et al* (1962) obtained similar cytopathic changes in monkey kidney cells using a tissue suspension of papilloma Fluids from this culture were passaged eight times with cytopathic changes evident in 8–15 days on subsequent passages Moreover after inoculation of the chorioallantoic membrane of embryonate eggs they succeeded in obtaining white nodules which were reproduced when their suspension was passaged to new embryos Ono *et al* (1957) showed similar changes on the chorioallantoic membrane of embryonate eggs after having introduced a small fragment of papilloma into it they could not however reproduce this effect

5 *Serologic studies* In the opinion of Pinsker & Proud (1958) complement fixation tests indicate that there is a very poor antibody response to the papilloma They explain it by assuming that the virus is intra cellular and that the major reaction on the part of the infected individual is local From complement fixation studies Holinger *et al* (1962) con clude that the cytopathogenic agent in the monkey kidney cell cultures might be "a human virus capable of producing complement fixing anti bodies" Thus the strict evidence of an antibody response to papilloma infective agent is rather meagre

6 *Electronmicroscopy* Meessen & Schulz (1957) showed in electron micrographs the presence of virus like particles in the cytoplasm of the epithelial cells of juvenile papilloma Furthermore they found some struc tures like inclusion bodies (called by them "viroplasma) containing the same particles. In their opinion the virus like particles are unlike the viruses of the human cutaneous papillomata but show a certain similarity to the virus of Shope s papilloma.

OWN VIROLOGIC STUDIES

All virologic work was done by Assoc. Prof J Georgiades M D., in the Department of Microbiology of the Medical Academy Kraków (Head Prof Z Przybyłkiewicz, M D)

ZUSAMMENFASSUNG

Ein eigenes Material von 107 Kindern mit Laryn papillomatose und di betreffenden Kontrolluntersuchungen nach l igen Jahren werden dargestellt. Di wichtigen Problem der Papillomatose wie Symptomenbegin Einflu von Lebensbedingungen Hormoneneinfluss und die verschiedenen therapeutischen M thoden, w rden diskutiert. Das Rationale der eigenen Method on intralaryngealen submukösen Estradiolinj ktionen nach Entfernung der groben Masse der papillomatösen Wucherungen wird aufgezeigt. Die guten therapeutischen Resultate dieser M thod werden erklärt nicht durch einen end krinen Ein fluss, sondern durch direkte Wirkung uf das Bindegewebe was die lokale Resistenz gegen virale Infektionen steigert. Di endgültigen Resultate dieser Behandl gsmethod ind sehr befriedigend in allen Fällen von Larynxpapillomatose Die grosse Mehrheit der Kinder wurd öllig geheilt in wenigen Rest f llen blieben die papillomatösen Veränderungen klein zirkum kript und inakti Die funktion llen Resultate waren seh gut.

Schliesslich wird di virale Ätiologie der Lary xpapillomatose eingehend diskutiert. Es wird berichtet über eigene virologische U tersuchungen der Papil lomen die bei 23 vorher unbehandelten Kindern on 3–12 Jahren entfernt wur den. N ch I kulation mehrerer Gewebskulturen (Fibroblasten von menschlichen Embryonen Menschenschilddrüse und embryonalen Rind ieren) mit Extrakten on Papillomagewebe ist der eindeutige N chwei eines Virus nicht gelungen.

REFERENCES

D ECK, H., nd MA HART H., 1963 Ultrasound for ju enile laryngeal papillom tosis. *Arch Otolaryng* (Chic) 77 6, 603.

BJORK, H nd WEBER, C., 1956 P pill ma of the larynx. *Act Otolaryng* (Stockh.) 46 499

Bo MOL, C., 1962 I fections latentes à irus. *Biol Med* (Par) 4 345

BROYLES, E., 1940 Treatment f l ryngeal papill ma in children with estrogenic hormones. *Bull Johns H pki Hosp* 66 319

BU NET, F 1959 *Biolog cal Action f Bac eriophages* Cambridge

CZERMIAKA, A., 1935 Przypadek rakowatego zwyrodnienia brodawczaka krtani dziecka. *Otol ryng Pol* 3 255

CROWE, S., nd BRETTERTON, M 1922 P pilloma f the laryn i children *A ch. Su g* (Chic) 4 275.

GEORGIADES, J 1965 Wirus SV 40 *Postepy Hig Med. Dosw* 19 833.

— 1966 Personal communication.

GRONLUNDS, J STIM, T McCOLL M, R., nd HENDERSON, J 1965 Dengue iro plaque form tion in rhesu monkey kidney cult res. *Proc Exp. B ol Med.*, 118 285

ON HAAM, E., nd ROSENFELD, J 1942 The ffect f the arious sex hormones upon experimental pneumococcus i fection i mice *J I fect Dis* 70 243.

HAJEK, E., 1956 Contribution t the eti logy of laryngeal papilloma in hildren *J Laryng* 70 2, 166.

HOLINGER, P JOHNSTON, K., nd A DERSON G 1950 Papilloma of lary x. Review f 109 cases with preliminary report of ureomyci therapy *Ann. Otol* 59 547

of a virus being a causative agent in this disease is still lacking Moreover many facts are known which seem to diminish or even—in some respects—to negate the value of some of the above-cited arguments for viral etiology

1 Consistently negative results of a great many inoculation experiments using cell free extracts or suspensions of papillomatous tissue done by different authors (with the exception of Ullmann 1923)

2 Positive tissue culture studies and especially presence of cytopathic changes in monkey kidney cells and also in embryonate eggs should be viewed with a certain circumspection It is now known that monkey kidney rather frequently harbours certain viruses and thus endogenous tissue contamination or activation of a latent virus infection must be reckoned with According to Georgiades (1965) 80 % of monkey kidney tissue cultures are infected with the SV 40 virus Some egg transmitted chicken viral diseases are also well known On the other hand numerous attempts to culture the growth agent of laryngeal papillomatosis, using other tissue cultures including our own studies have proved to be unsuccessful

3 In contrast to laryngeal papilloma demonstration of virus particles within skin warts is quite simple (Georgiades 1966)

4 Even the presence of viral particles in the epithelial cells of the papilloma as for instance shown by Meessen & Schulz (1957) in electron micrographs, does not constitute a proof that these viruses are a causative agent of papillomatosis Since the experiments of Syverton & Berry (1947) it has been known that papillomatous tissue may easily be superinfected with foreign viruses. These authors have proved that cells of Shope s papilloma have a selective affinity for certain extraneous viruses In this respect it is interesting to note that the electronmicrographic pictures of viruses published by Meessen & Schulz seem to show some morphologic similarity to the rather ubiquitous viruses of the pox group (Georgiades 1966)

It follows that virologic studies of laryngeal papillomatosis present great difficulties and that their results positive as well as negative should be evaluated with considerable criticism. Also a possibility that papillomatosis represents a nonspecific tissue reaction to various irritating agents, one of which only may be viral should be taken into consideration (Jesberg, 1958)

Nevertheless, it is to be hoped that in the future studies, using more refined virologic methods the viral origin of laryngeal papillomatosis will be definitely established Perhaps future experimentators will be able to find a more suitable system of tissue culture on which such a virus would grow easily

ACKNOWLEDGMENTS

I want to express my gratitude to Prof Z Przybylkiewicz M D under whose charge all the virologic work has been done and to Ass. Prof J Georgiades, M D for interesting discussions and a number of valuable suggestions.

Acta oto-laryngologica 63 87 92 (1967)

EFFECT OF LOCALIZED CEREBELLAR LESIONS ON THE SUCCIN OXIDASE ACTIVITY OF DEITERS GIANT CELLS IN RABBITS SUBJECTED TO UNILATERAL VESTIBULAR NEUROTOMY

O Hallén A Hamberger and J Jarlstedt
Gothenburg Sweden

From the Departments of Neurobiology and Oto-rhino-laryngology Medical Faculty University of Gotheb rg

The effect of unilateral estibular neurotomy combined with a lesion f the cerebellar nod l on the succinoxidase activity of Deiters giant nerve cells was studied i 17 rabbits. The succin xidase acti ity was measured 14 days after th operation and was found to be bilaterally the same. The result re compared with earlier studies measuring the same parameter in rabbits subjected t unilateral vestibular neurot my only where the suc in xidase activity was found to be higher on th perated side compared to the contralateral sid The result are in accordance with the assumption that the nodulus has an inhibitory effect on the estibular nuclei.

INTRODUCTION

The cerebellum is generally regarded to have an inhibitory effect on the neurons in the lateral vestibular nucleus (Ito & Yoshida, 1964) Several authors state that the nodulus is of a special importance in this respect (Carrea & Mettler 1947 Dow & Moruzzi 1958 Fernández, 1960) These investigators found that vestibular disorders appear after ablation of the nodulus, which was interpr ted as a withdrawal of cerebellar inhibition on the vestibular cent rs. In addition to the vestibular disorders produced by ablation of the nodulus, Fernández & Fredrickson (1963) observed in hibition f vestibular responses during electrical stimulation of the nodulus.

In tw earlier report (Hallén & Hamberger 1964 Blomstrand *et al* 1966) the large nerve cells of the lateral vestibular nucleus were analyzed with respect t succinoxidase activity after vestibular neurotomy which represents the mitochondrial response to altered neuronal function. The nerve cells on the operated side were found to have a higher enzyme activity than those of the contral teral side and the side difference reached its maximum some 14 days aft r the neurotomy and had almost subsided ft r 30 days. Thi may indicate a higher neuronal activity on the neuro- t mized side Th reason f r this side difference may as yet not be fully explained but probably both the cerebellar inhibition and influences from the reticul r formation hould be taken into con ideration.

HOLINGER, P JOHNSTON K CONNER, G CONNER, B and KOPLER, J 1962: Studies of papilloma of the larynx. *Arch Otolaryng* (Chic.) 71 443

HOLLINGSWORTH, J KOHLMOSS, H and McNAUGHT R 1950: Treatment of juvenile papil l ma with resin of pod phyllum Preliminary report. *Arch Otolaryng* (Chic) 52 82

IMFELD W 1943: Klinisch und phonetische Spätbefund nach kindlicher Larynxpapil lomatose *Prakt Otorhinolaryng* (Basel) 5 1/2, 54

ISHIKAWA, K., 1936 *Expe imentelle Studien übe die Transplantation der Papill ma.* Cit Ono, J *t al* (1957)

JAKOBI, H 1955 *Diskussion. Arch Ohr Nas Kehlkopfheilk* 167 342

JEBBERG, N 1958 Papilloma of the larynx. *Arch Otolaryng* (Chic.) 67 6, 222.

MEISSER H and SCHULZ, H 1957 El ktronenmikroskopischer N chw is des Virus im kehlk pfpapillom des Menschen *Klin W chr* 35 15 771

MOFFIT O 1959 Treatm nt of larynge l papill matosis with bo ine wart vaccine *Laryngoscope* 39 11 1421

ONO J SAITO, H IGARASHI, M and ITO M 1957 Th etiology of papill ma of the larynx. *Ann Ot l* 66 1119

PINSKER, O and PROUD G 1958 Studies on the tiology of papilloma of the larynx *Arch Otolaryng* (Chic) 67 268

SCHIFF M and BURN H 1961: The effect of intravenous estrogens on ground substance *Arch Otolaryng* (Chic) 73 43

STVERTON J and BERRY G 1947 The uperinfecti n of the rabbit papilloma (Shope) by extraneous viruses *J Exp Med* 86 131

SZPUNAR, J 1953 Leczenie brodawczaków krtani *Otolaryng Pol* 4 293

— 1957 Treatm nt of papill m tosis of the larynx in children *Acta Ot laryng* (Stockh.) 47 360

TAYLOR, H and SPRUNT D 1943: *J Exp Med* 78 91

ULLMANN E., 1923 On the etiology of l ryngeal papillom *Acta Otolaryng* (Stockh) 5 317

WEBB, W 1956 Papill mata of th larynx. *Laryngoscope* 66 871

Dept of Ot laryngology the M dical Academy Kr woderska 21 Kraków Poland

Recei ed J ne 1 1960

EFFECT OF LOCALIZED CEREBELLAR LESIONS ON THE SUCCIN OXIDASE ACTIVITY OF DEITERS GIANT CELLS IN RABBITS SUBJECTED TO UNILATERAL VESTIBULAR NEUROTOMY

O Hallén A Hamberger and J Jarlstedt
Gothenburg Sweden

From the Departme ts of Neurobiology and Oto-rhino-laryngology Medical Faculty University f Gothenburg

The effect f unilateral vestibular neurotomy combined with a lesion of the cerebellar nodulus on the succinoxidase activity of Deiters giant nerve cells was studied in 17 rabbits. The succinoxidase activity was measured 14 days after th operation and was found t be bilaterally the same The results are compared with earlier studies measuring the same parameter in rabbits subjected to unilateral vestibular neurot my only where the succi oxidase activity was found t be higher on the perated sid compared t th contralateral sid The results are in ccordance with the ssumption that the nodulus has an inhibitory effect on the vestibular nuclei.

INTRODUCTION

The cerebellum is generally regarded to have an inhibitory effect on the neurons in the lateral vestibular nucleus (Ito & Yoshida, 1964) Several authors state that the nodulus is of a special importance in this respect (Carrea & Mettler 1947 Dow & Moruzzi, 1958 Fernández, 1960) These investigators found that vestibular disorders appear after ablation of the nodulus, which wa interpreted as a withdrawal of cerebellar inhibition on the vestibular cent rs. In addition to the vestibular disorders produced by ablation f the nodulus, Fernández & Fredrickson (1963) observed in hibition of vestibular re ponses during electrical stimulation of the nodulus.

In two earlier reports (Hallén & Hamberger 1964 Blomstrand *et al* 1966) the large nerve cell of the l teral vestibular nucleus were analyzed with respect to succinoxidase activity after vestibular neurotomy which represents the mitochondrial response to altered neuronal function The nerve cells on the operated side were found to have a higher enzyme activity than those of the contralateral side and the side difference reached its maximum some 14 days fter the neurotomy and had almost subsided after 30 days. Thi may indicate a higher neuronal activity on the neurotomized ide The reason f r this side difference may as yet, not be fully explained but probably both the cerebellar inhibition and influences from the reticul r f rmation hould be taken into consideration.

HOLINGER, P JOHNSTON K CONNER, G CONNER, B., and KOPLER, J 1962 Studies of papilloma of the larynx. *Arch Otolaryng* (Chic) *71* 443.

HOLLINGSWORTH J KOHLMOSS, H and MCNAUGHT R 1950: Treatment f juvenile papil loma with resin of podophyllum Preliminary report *Arch Otolaryng* (Chic) *52* 82.

IMFELD W 1943: Klinische und phonetische Spätbefund nach kindlicher Larynxpapil lomatose *Prakt Otorhinolaryng* (Basel) 5 1/2, 54

ISHIKAWA, K 1936 *Experimentelle Studien übe die Transplantation der Papilloma.* Cit Ono, J t al (1957)

JAKOBI, H 1955 Discussion *Arch Ohr Na Kehlkopfheilk 167* 342

JESBERG, N 1958: Papill ma of the larynx. *Arch Otolaryng* (Chic.) 67 6, 222.

MEESSEN H and SCHULZ, H 1957 El ktronenmikroskopischer Nachweis des Virus im K hlkopfpapill m des Menschen *Klin Wschr 35* 15 771

MOFFIT O 1959 Tre tment of laryngeal papillomatosis with bovin wart vaccine *Laryngoscope* 59 11 1421

ONO, J SAITO, H IGARASHI, M and ITO M 1957: Th eti logy of papilloma of the larynx. *Ann Otol 66* 1119

PINKERTON, O and PROUD, G 1958 Studies on the etiology of papilloma of the larynx. *Arch Otolaryng (Chic) 67 268*

SCHIFF M and BURN H 1961: The effect of intravenous estrogen on gro nd substance *Ar h Ot laryng* (Chic) 73 43

STVERTON J and BERRY G 1947 The superinfecti n of the rabbit papilloma (Shope) by xtraneous viruses *J Exp M d 86* 131

SZPUN R, J 1953: Leczenie brodawczaków krt ni *Otolaryng Pol 4* 293

— 1957: Treatm nt of papill matosis of the larynx in children *Acta Otolaryng* (Stockh) *47* 309

TAYLOR H nd SPRUNT D 1943: *J Exp Med 78* 91

ULLMANN E., 1923 On the etiology of laryng al papilloma *Acta Otolaryng* (Stockh.) 5 317

WEBB, W 1956: Papill mata of the larynx *Laryng scope 66* 871

D pt f Ot laryngology the Medical Academy
Kromod rska 21 Kraków Pol nd

R ceived June 1 1960

TABLE 1 *Effect of nodulus destruction and unilateral vestibular neurotomy on succinoxidase activity (expressed in 10⁻⁴ µl O /hr) in Deiters giant nerve cells in rabbits killed 14 days after the operation*

	Succinoxidase activity (±S.E.M.)	Number of animals
Right sid (neurotomy)	3.8±0.4	17
Left side (control)	3.9±0.4	17

was 0.5 mm The lesions were histologically controlled in Nissl-stained preparations of the cerebellum (Fig 1) Apart from the lesion of the nodulus, the uvula was injured to some extent due to the penetration of the electrode Rabbits with lesions not restricted to the nodulus or with only minor injuries to this area were not used in the material.

Succinoxidase Determinations

The microdissection technique of Hydén (Hydén & Pigon, 1960) was used for the giant nerve cells from the right and left lateral vestibular nucleus and the oxygen consumption was measured with Zeuthen's microdiver technique (Zeuthen 1958) Isolated nerve cells were introduced into separate microdivers with about 0.5 µl of the incubation medium. Oxygen consumption was determined manometrically for 2-3 hours and is expressed as 10^{-4} µl per sample and hour

RESULTS

The succinoxidase activity in the Deiters' giant nerve cells was measured on the right and left side of 17 operated animals. All measurements were

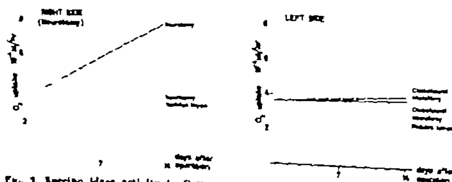


FIG. 2. Succinoxidase activity in Deiters giant cells The hatched lines concern cases where only a lateral neurotomy has been carried out (from Hallén & Hamberger 1961) and the continuous lines refer to the result obtained in this work.



Fig. 1 Midsagittal section through the cerebell rmis. Complet destruction of lmost the entire nod lus. Not that maller parts of the uvula re damaged due t the penetra tion of the electrode

It would thus be of considerable interest to measure the same parameter in rabbits subjected to nodular lesions in addition to the vestibular neurotomy and thereby rule out a great deal of the cerebellar inhibitory influence on the Deiters nucleus.

MATERIAL AND METHODS

White rabbits of both sexes weighing 1.5–1 8 kg were used

Vestibular Neurotomy and Nodulus Lesions

The vestibular neurotomy was performed as reported earlier (Hallén & Hamberger 1964) In the anesthetized animal the bone was drilled away in a small area above the atlantooccipital membrane The dura membrane was incised and the vestibular portion of the eighth nerve was divided in the porus acusticus internus of the right side Thereafter a thin bipolar electrode was introduced in a horizontal direction through the cerebellar cortex With the tips placed in the nodulus a lesion was made by 1 mA during 20 seconds (Fig 1) The electrodes had a diameter of 0.2 mm with a length of uncoated tips of 1.5 mm, and the distance between them

releases a great deal of the cerebellar inhibition on the vestibular nuclei and should therefore level the side difference in activity in the giant cells of Deiters after unilateral vestibular neurotomy. This assumption is supported by the results presented in this work where the succinoxidase activity is bilaterally the same in these cells in rabbits subjected to unilateral vestibular neurotomy followed by a lesion of the nodulus. The study lends support to earlier findings indicating an inhibitory influence of the nodulus upon the vestibular nuclei.

ZUSAMMENFASSUNG

Der Effekt der Succino idaseaktivität in Deiters Riesen ervenzellen wurde an 17 Kaninen studiert, die einer unilateralen Vestibularisneurotomie, kombiniert mit Lesion des Nodulusberei hes, unterzogen wurden. Die Succinoxidaseaktivität wurde 14 Tage nach der Operati n gemesse und erwies si h genauso bilateral. Die Ergebnisse sind verglich n mit zeitigeren Untersuchungen desselben Enzyms bei Kani en die nur einer Vestibularisneurotomie unterzogen waren. In diesen Fällen erhielt man eine höhere Succin xidaseaktivität auf der operierten Seit im Vergleich mit der icht perierten Seite. Di Ergebnisse stimmen mit zeitigeren Funden überein di dafür sprechen dass der Nodulu inhibierend auf die Akti ität in den Vestibulariskernen wirkt.

REFERENCES

BLOMSTRAND, C.E., HALLÉN, O. H WERNER, A. and J. LARROT J. 1966. Quantitati cytochemical aspect the mecha ism of central compensation fter ilateral estibula neurotomy. *Act Otolaryng* ((Stockh.) 61 113.

BRODAL, A. POMPEIANO, O. nd W ALBERG, F. 1962. *Th Vestibular Nucl i and Their Connections, Anatomy and F nctional Correlations.* Oliver and Boyd, London.

CARREA, R. M. E. nd METTLER, F. A., 1947. Physiological consequences following total removals of the cerebella cort nd deep cerebellar nuclei nd effect f second ry cerebral blations i the primat. *J Comp. Neu ol* 87 169.

DÉMÉTRIADES, TH. D nd SPIEGEL, E. A., 1925: E perimentelles zur zentral Lokalisa tion der Kompensation des Nystagm nach einse tigem Labyri th erlust. *Z H la Nas. Ohr nh* 11 12 630.

DOW R. S. 1936. The fiber connections of the posterior part of the cerebellum i the rat nd cat. *J Comp. N urol* 63 527.

— 1938. Efferent connections of the flocculonod lar lobe i the m caca m latta. *J C mp. N rol* 68 297.

DOW R. S., nd MORUZZI, G. 1958. *The Physiology and Pathology f th Cerebell m.* The U i ersit of Mi nesota Press, Mi ne polis.

E ERTHOS, S., nd H ERNSON, A. 1966. Respiration nd morphology of the supraoptic ne ron of the rat correlati study i osmotic stress. I press.

F I NZ, C., 1960. Interrelation bet ee flocculonodular lobe and estibula ystem. I Neural Mechanisms f th Auditory and Vestibul Systems. Eds. Rasmussen, G. L., nd Windl W. F. Cha les C. Thomas, Spri gfi ld, Illinois, p. 283.

FR I NZ, C., nd FREDRICKSON, J. M., 1963. Experimental cerebellar lesio nd their ffect on estibula f nction. *Act Otolaryng* (Stockh.) Suppl. 192, 32.

HALLÉN, O., nd H WERNER, A., 1961. Quantitati enzymati hanges i neurons and gli of the later l estibul nucleus duri g central compensati fter unilateral estibula neurotomy. *A t Otolaryng* (Stockh.) 53 181.

performed 14 days after the operation As seen in Table 1 there was no difference in succinoxidase activity between the two sides. In Fig 2 these results are compared with the findings where only vestibular neurotomy was performed (Hallén & Hamberger 1964)

DISCUSSION

Transection of the vestibular nerve in the otherwise intact rabbit causes a remarkable increase of the succinoxidase activity in Deiters giant cells on the operated side (Hallén & Hamberger 1964 Blomstrand *et al* 1966) Succinoxidase activity as a sensitive indicator of altered cell function has been used in a number of studies and is connected with mitochondrial quantity and other cell constituents (Hamberger 1963 Hamberger & Sjöstrand 1966 Eneström & Hamberger in press) The succinoxidase activity in such cells from the contralateral side is moderately increased to a level which is comparable with the findings in shamoperated animals (Hallén & Hamberger 1964) The side difference had its maximum about two weeks after the operation and had almost subsided after four weeks (Blomstrand *et al* 1966) This imbalance may be due to a compensatory effect postulated already by Demetriades & Spiegel (1925) who concluded that the vestibular nuclei of the labyrinthectomized side become hypersensitive in order to compensate for the loss of labyrinthine impulses.

Apart from the effects on the vestibular nuclei a vestibular neurotomy also affects the cerebellum The neurotomy deprives the ipsilateral part of the cerebellum of direct vestibular impulses, a condition which creates a functional overweight for the contralateral side, which is measurable by ribonucleic acid (RNA) determinations (Jarlstedt 1966) The section of the vestibular nerve was shown to give rise to a considerable side difference in Purkinje cell RNA amount in the nodulus with about 40% higher amount on the non operated side, compared to the operated. A higher RNA content in Purkinje cells from the non-operated side indicates a higher activity in these cells (Jarlstedt, 1966) Dow (1936 1938) has shown that the Purkinje cell axonal pathway from the nodulus travels ipsilateral and reaches the vestibular nuclei In the lateral vestibular nucleus a synaptic contact is established between the Purkinje cell axons and the giant cells of Deiters (Brodal Pompeiano & Walberg, 1962) Since the nodulus has an inhibitory effect on vestibular centers (Fernández & Fredrickson 1963) the Deiters nucleus contralateral to the vestibular neurotomy is more depressed by nodular inhibition than the ipsilateral side, in turn creating a difference in activity between the Deiters giant cells of the both sides. Walberg Bowsher & Brodal (1958) have shown that primary vestibular fibers do not have synaptic contacts with the giant cells in the lateral vestibular nucleus and thus the neurotomy does not affect these cells primarily

Judged from the abovementioned conditions a lesion of the nodulus

ACTA OTO LARYNGOLOGICA
Vol. 63 Fasc. 2–3

COMPTE RENDU
DE LA RÉUNION SCIENTIFIQUE DU

COLLEGIUM OTO-RHINO-LARYNGOLOGICUM

AMICITIAE SACRUM

LYON LE 28 AOÛT- SEPTEMBRE 1966

HAMBERGER, A 1963: Difference between isolated neuronal and vascular glia with respect to respiratory activity Acta Physiol Scand Suppl. 203

HAMBERGER, A and SJÖSTRAND J 1966: Respiratory enzyme activitie in neuron nd gli l cells of the hypoglo sal nucleus during nerve regeneratio Acta Physiol Scand 67 76

HYDÉN, H and PIGON A 1960 A cytophysiological study of the functional relationships between oligodendroglial cell and nerve cells of Deiters nucleus. J Neurochem 6 57

ITO M and YOSHIDA, M 1964: The cerebellar evoked mon synaptic inhibition of Deiters neurones Experientia 20 515

JARLSTEDT J 1966 Functional localizati n in th cerebellar cortex tudied by qua tita ti e det rminati ns of Purkinj cell RNA II RNA changes in rabbit cerebella Purki je cells after caloric timulation and vestibular neurotomy Acta Physiol Scand Suppl 271

WALBERG, F BOWSHER, D and BRODAL, A 19 8: Th termination of p imary ve tibular fibers in the vestibular nuclei in the cat An e perimental study with silver methods J Comp Neur l 110 391

ZEUTHEN E., 1953 Growth as related to th cell cycle in single cell cultures of Tetra hymena pirif rmi J Embryol Exptl M rph 1 239

D Jan Jarlstedt
Hi tologi ka Institutionen,
M di inarg tan 5
Göteborg SV Sweden

R ceived Octobe 17 1966

ACTA OTO LARYNGOLOGICA

Vol. 63 Fasc. 2-3

COMPTE RENDU
DE LA RÉUNION SCIENTIFIQUE DU

COLLEGIUM
OTO RHINO-LARYNGOLOGICUM

AMICITIAE SACRUM

LYON LE 28 AOÛT-2 SEPTEMBRE 1966

Almqvist & Wiksells
BOKTRYCKERI AKTIEBOLAG
UPPSALA 1967

Acta oto-laryngologica 63, 95–101 (1967)

ALLOCUTION PRONONCÉE LE 29 AOUT 1966 A L'OCCASION DE LA RÉUNION DU COLLEGIUM OTO-RHINO-LARYNGOLOGICUM AMICITIAE SACRUM

P. MOUNIER-KUHN

Lyon, France

Chers Collègues et Amis du Collegium,

Je dois, avant tout, vous exprimer toute ma dette pour le très grand honneur que vous m'avez f t n m'appelant à la présidence de votre compagnie. Je sais que d' utres beaucoup pl dignes et plu éminents m'ont précédé et me succéderont. Je pense qu'en plu des liens d'amitié qui m tt chent à la plupart d'entre vou et qui expliquent votre indulgence à mon égard, c'est avant tout le représent t de l'Ecole Lyonnaise que vous avez élu en ma perso e. Je vous en suis profondément reconnaissant t je puis vous assurer qu'a ec le Vice-Président Marcel Gignoux nous ferons tous nos efforts pour qu votre séjour à Lyon rest pour chacun d vous un agréable et lumineux souvenir.

Je sui égalem t très sensibl à l'honneur fait à notre ville Lyon, qui inscrit auj urd'hui dans la lignée prestigieuse des étapes du tour du monde d Collegium — aprè T ky en 1965 et avant Chicago en 1967. P r surcroît l'occasion nous est donnée d célébrer ici même cette année l 40ᵉ anniversaire d sa f dati n en 1926 par une équipe dynamique et confiante dans l' venir. Equipe d t nou a ons la joie et l pri ilège de saluer en leur disant toute notre ffectueuse gratit d quelques-uns de ceux qui furent les animateurs et les p niers de la première heure. Comment trouver les mots pour vous désigner l'incomparable ami, celui qui n manqué ucun des sessions du Collegium le gai, le souriant Eelco Huizinga. A côté d lui, l'inf tigabl ambassadeur d l'Oto-Rhino-Laryngologie française deux f is Président du Collegium, l'homme d'état écouté et respecté le Doyen Georges Portmann. Non loin f is, e n de Prague le savant, le fidèle le modeste Antonin Precechtel dont le mérit est particulièrement grand et dont la renommée est un fleuron du Collegium. D' utres membres f ndateurs auraient voulu être là. Ils m'ont dit leurs r gret d n pa se retrouver avec vous : Sir Victor Negus, Eckert Möbius, Mygind, Nylén.

J souhait d' bord vou accu illant à Lyon vous présenter cett grande et harmonieuse ité dont la réputation n'est pa toujours le juste reflet de sa renommée séculaire. San insister sur ses origines lointaines, permettez-moi cependant d rappeler qu' lle célébré il y   déjà plusieurs années, le deuxième millenaire d sa fondation sur l'ordre de Jules Césa par un général romain d grand talent Lu i Munatius Pla cus, ce qui la lasse parmi les plus anciennes illes d Fra ce et peut-être d'Europe.

Après   ir brillé d' n écl t san égal comme capitale des troi Provinces

Almqvist & Wiksells
BOKTRYCKERI AKTIEBOLAG
UPPSALA 1967

naissaient une incroyable prospérité. Beaucoup de ces étrangers s'enrichissaient, se fixaient à Lyon et faisaient construire de somptueux hôtels qui sont les perles du quartier Renaissance de Saint Jean, sur la rive droite de la Saône ainsi l'hôtel de Gadagne et faisaient souche de famille encore aujourd'hui parmi les plus anciennes et les meilleures de la ville.

Dans cette ambiance de fièvre politique d'échanges entre pays divers, de richesse et d'expansion commerciale, faut il s'étonner que Lyon, informé par l'incessant courant des voyageurs, ait très tôt compris le prodigieux intérêt de l'invention de Gutenberg, cette imprimerie dont l'apparition consacre la coupure entre le Moyen Age et les Temps Modernes. A la différence de Paris, dont l'Université ne vit d'abord dans l'imprimerie que le moyen de mieux conserver et de mieux utiliser pour l'enseignement les plus grandes oeuvres de l'Antiquité les lyonnais, marchands, commerçants, hommes réalistes et pratiques comprirent très vite que le livre imprimé était une marchandise dont la valeur était grande et dont la diffusion serait extraordinairement rapide à partir de Lyon en profitant des voies commerciales dont la ville était le noeud.

Aussi dès 1473 moins de 30 ans après la parution du livre princeps imprimé à Francfort, l'imprimerie lyonnaise publiait son premier ouvrage et bientôt Lyon fut, avec Cologne et Milan au premier rang de l'imprimerie et l'un des principaux centres d'édition du monde d'alors. Ces premiers maîtres-imprimeurs, dont nous conservons le nom avec respect, n'étaient pas seulement des artisans, mais aussi — surtout, peut-être — des humanistes qui contribuèrent avec courage et avec générosité à l'essor de la Renaissance à Lyon. Chez eux se réunissaient et se rencontraient tous ceux — poètes, écrivains, curieux des choses de l'esprit — qu'animait un même désir de nouveauté, une même fringale de culture et d'art. C'étaient de véritables académies littéraires, fréquentées par ceux que l'activité de l'édition lyonnaise intéressait et qui contribuaient à leur tour à un magnifique épanouissement de la culture renaissante.

Et parmi eux, des médecins bien sûr ! Un médecin, François Rabelais, l'immortel auteur de Pantagruel, venait dans ces officines discuter entre amis et collègues ès choses de l'esprit, rompre l'os et sucer la substantifique moelle et aussi corriger les épreuves de quelques-uns de ses écrits, puisque les premières éditions de Gargantua et de Pantagruel sont datées de Lyon. Rabelais, brillant docteur en Médecine de l'Université de Montpellier vint à Lyon, attiré par le renom littéraire de la ville et, pour subsister se fit embaucher comme médecin du Grand Hôpital du Pont du Rhône. Il resta trois ans, de 1532 à 1535, son séjour ayant peut-être été abrégé par une fantaisie toute rabelaisienne que — déjà — n'appréciait pas l'Administration hospitalière.

De façon toute fortuite mais bien réelle cependant, Maître Rabelais ouvre donc la liste des médecins célèbres qui illustrèrent Lyon. Ce n'est pas le moment, devant cette assemblée d'en établir le palmarès, mais je regretterais cependant de ne pas citer au moins quelques noms qui peuvent intéresser les membres du Collegium. C'est à Lyon en 1829 bien avant l'ère anesthésique que la première résection du maxillaire supérieur fut pratiquée par Gensoul sur un jeune homme atteint d'une tumeur osseuse : l'homme survécut et guérit.

C'est à Lyon, aussi que vécut et exerça le Docteur Pravaz, l'inventeur de la seringue qui porte son nom et dont toutes les seringues que nous utilisons aujourd'hui sont la descendance assurément bien perfectionnée.

de la Gaule Romaine Caput Galliarum — dont il est resté que l'Archevêque de Lyon est le Primat des Gaules — Lyon s'enfonça dans les ténèbres stagnantes du Haut Moyen Age

Mais alors son étonnant destin dû à sa situation géographique autant qu'aux circonstances politiques et à l'ancienneté de sa culture le replaça au premier rang et lui fit prendre conscience de sa véritable vocation celle d'un carrefour d'une marche d'une transition carrefour géographique carrefour économique carrefour politique enfin L'intrication de ces divers facteurs est telle qu'il est difficile après coup de reconnaître quel fut, à tel ou tel moment, l'élément prépondérant

Le fait initial fut néanmoins que très précocement dès après les partages carolingiens, le Rhône fut — et pour longtemps — la frontière entre deux grands états, la France et la Lotharingie d'abord puis l'Empire le Saint Empire Romain Germanique ensuite

Lyon situé à l'époque uniquement sur la rive droite du fleuve devint donc une ville-frontière avec tout ce que cela comporte de développements divers, favorables ou non heureux ou malheureux mais en fin de compte surtout fortunés.

Il faut se représenter à la fin du Moyen Age la grande cité rhodanienne véritable ville cosmopolite animée à longueur d'année par le va-et-vient des étrangers et dont les quatre foires annuelles, confirmées par édit royal en 1464 durant quinze jours chacune faisaient le lieu de rencontre de l'Europe entière marchands de drap venus de Flandre et des Pays Bas, importateurs de laine anglais, acheteurs italiens et surtout pisans, banquiers et financiers, lombards, gênois et allemands. C'était l'époque ou un ambassadeur vénitien de passage dans notre bonne ville notait que l'on y rencontrait plus d'étrangers que de gens du pays Commerce et banque l'un entraînant et relançant l'autre faisaient de Lyon la principale plaque tournante du négoce européen Aussi ne faut il pas s'étonner que l'agence lyonnaise de la grande banque florentine des Médicis fut au 14 et au 15 siècles l'une des plus florissantes de leurs Compagnies extérieures, sur le même plan que Londres, Bruges ou Milan, Venise ou Avignon

Lyon était vraiment une cité maîtresse de l'Occident méditerranéen Chaque évènement économique politique militaire éveillait un écho dont nous retrouvons encore les traces aujourd'hui Non loin d'ici vous passerez, dans une courbe de la Saône devant le statue de l'Homme de la Roche C'est celle d'un Allemand Johann Kleberger considéré comme un bienfaiteur de la ville dont une rue porte encore le nom francisé (rue Cleberg) Nous avons aussi eu longtemps la rue de la Belle Allemande qui était sans doute son épouse

Au 15 siècle finissant à l'apogée de la Renaissance l'étonnante époque des guerres d'Italie fit que le Roi et la Cour s'installèrent à Lyon pour se rapprocher du théâtre des opérations. Le vieux Pont du Rhône retentissait du charroi des troupes Notre Hôtel Dieu fondé en l'an 542, recueillait des blessés. Les fiers chevaliers prenaient un juste repos entre deux campagnes. De cette épopée reste l'appellation de Montée du Garillan, évocation de la bataille de Garigliano ou s'illustra le preux Bayard

Le Roi appelait à Lyon les artisans italiens de la soie et les retenait en leur accordant des privilèges exceptionnels

Les banques se multipliaient les importations d'objets de luxe d'épices con

J'ai l'inestimable pri ilège d avoir été l élève direct des Professeurs Lannois et Collet t d'avoir bien connu le docteur Garel, alors à la fin de sa carrière mais, comme le disait gentiment Collet toujours *sempervirens* Ceci se passait vers les années 24 25 où précisément, loin de Lyon — pour l époque — à Groningue da s le calme des Pays-Bas, les meilleurs des to-rhino-laryngologistes néerlan dai pressentaient l'intérêt qu'il y aurait à créer une nouvelle Société de notre spécialité mais d'u caractère particulier *puisqu elle s rait f ndée avant tout su l'amitié* qui existerait entre ses membres, cooptés en raison de la qualité scientifique de leurs travaux Les préliminaires furent rondement menés puisqu fin de compte c est à l'automne de 1926 que se tint la première réunion de notre Collegium à Groningue vec un tel succès que G Portmann présent, qualifia sa réussit de Locarn scientifique ce qui, à l époque, n était pas un mince h mmage.

Quarante années se so t écoulées depuis, entraînant avec elles leurs joies et leurs satisf ctions, mai ssi leurs tristesses et leu deuils. J ne voudrais pas, en cet in t nt, omettre de rappeler les n ms des to-rhino-laryngologistes lyonnais qui f rent membre du Collegium Henri Al in, Maurice Jacod, Jean Rebatt R é Mayou Nous saluons la mémoire d ces collègues estimés et respectés et dont chacun pporta sa contribution personnell à nos réunions successives.

Mai aussi quarant nnées prodigieusement actives, au cours desqu lles l visage de la Médecin tout entière est littéralement transformé u point que la Médecine de 1926 était sûrement à n en pa douter plu proche de celle d'Hippocrat et de Galien qu ll ne l est d celle que nous pratiquon aujourd'hui

Ayant moi-même vécu ces quatre décennies comme praticien oto-rhino-laryngologiste parf is à l' vant garde j n puis m empêcher d'évoquer les années passée et d'aller à la recherche de mes souvenirs pour y glane quelques réfle ion dont je pu sse aujourd'hui tirer une leçon, si cela n est pa trop udacieux. Ce n est jamai san méla colie qu un homme se penche sur son pa se et l'on d it toujours se garder d un certain indulgence pour ce qui fut la belle époque Car h cun de nous eu sa Belle Epoque Mais ici le bilan doit être établi ec l'impartialité d l'hist rien qui n exclut pas la mpathi d l'homm

En 1926, ceux qui avaient la harge de former des élè es, enseignaient, à peu de hoses près, la même path logie *oto-rhino-laryngologique qu ils* avaient pprise 30 ou 40 pl tôt dé loppée et enrichie, il va san dire par leurs propres trava x. Il n v vait pa encore eu cette ét n a t *mutation* que nous enreg stro jourd'hui.

En d' tres termes, la pointe d combat se situait toujours, en 1926 comme n d but d siècle da la lutt contre l'infecti n otomastoïdienne sinusienne m gi l enne même et leurs compl cation intracrâniennes, vasculaires et sanguines. Combat trop sou ent en retraite ous le savez comme moi. Il y avait ussi les cou geu ffort hirurgicaux contre les cancers du domain oto-rhino-l ry gologique mais ce n était le f it que d trop rares pionniers isolés et btil és la plupart se croisaient les bras, avouant in l leur impuissance et f isaient ppel à des irradiation balbutiantes.

A jourd'h i, le t bleau qui offre à nos yeux s est radicalement transformé l oto-rhi o-lary gologie que ous vons et que nous enseignons n est plus celle que ous von pprise Avant de détailler cett métamorphose je voudrais, un

Claude Bernard natif de Saint Julien dans la campagne au nord de Lyon fit ses premières armes d'élève en pharmacie chez un pharmacien du faubourg de Vaise dont la maison n'a disparu qu'il y a peu d'années A l'époque le jeune Claude voyait son avenir dans la littérature et, plus précisément dans la tragédie et dans le drame Mais c'était avant sa rencontre avec Magendie et son envol pour les plus hautes découvertes de la physiologie Las et fatigué par le surmenage qu'il s'imposait au Collège de France Claude Bernard aimait à revenir chaque année dans ce Beaujolais ou se trouvait sa demeure une gentilhommière qu'il avait acquise en 1865 aujourd'hui transformée par les soins de généreux mécènes en un musée très simple et très émouvant, que vous visiterez.

L'Ecole de Lyon s'enorgueillit encore de compter parmi ses maîtres, après Jaboulay qui jeta les premières bases de la chirurgie du sympathique René Leriche dont toute la carrière hospitalière et universitaire se fit à Lyon avant que sa réputation ne le fit appeler à Strasbourg puis à Paris. Son oeuvre de chirurgien physiologiste et philosophe est trop connue et aussi trop proche de nous pour qu'il soit besoin de la rappeler

Lyon est sans doute après la capitale la seule ville de France à compter deux prix Nobel et la même année en 1912 L'un Victor Grignard Prix Nobel de Chimie pour sa découverte fondamentale des composés organo-magnésiens l'autre Alexis Carrel Prix Nobel de Médecine Carrel dont nous avons célébré il y a peu par l'apposition d'une plaque commémorative la maison natale, fit toutes ses études de médecine à Lyon puis, tenté par le désir de voir du pays, il alla d'abord au Canada avant que l'accueil de nos amis américains le fixat au Rockefeller Institute à New York Là il put trouver les possibilités techniques et expérimentales qui lui permirent d'élaborer et de systématiser la culture des tissus, sa grande et originale découverte

Vous me reprocheriez d'oublier que nous sommes oto-rhino-laryngologistes, si je ne vous disais quelques mots des débuts de notre spécialité à Lyon Après quelques praticiens consciencieux mais obscurs — l'un d'eux Antonin Jolly fut cependant le premier à traduire en Français l'oeuvre de Politzer — ils *furent trois à créer l'enseignement de l'oto-rhino-laryngologie après avoir* été eux mêmes les élèves des pionniers et des initiateurs de la première génération en Italie en France mais surtout en Autriche et en Allemagne

Jean Garel se fit connaître par des descriptions cliniques de la syphilis nasale et d'affections laryngées qui ont conservé toute leur valeur aujourd'hui. Mais aussi c'était un esprit curieux et un technicien habile épris de nouveauté nous lui devons d'excellentes photographies du larynx qu'il réalisa bien avant 1914 Maurice Lannois s'intéressait surtout à l'oreille les chapitres qu'il a consacrés à la pathologie oto-mastoïdienne dans son Traité d'oto-rhino-laryngologie mériteraient souvent d'être relus encore maintenant et cela nous inciterait parfois à plus de modestie Tous les deux ont fait souche de laryngologistes C'est pour moi une joie de saluer ici même leurs petits fils

Le troisième plus recemment disparu Fédéric Justin Collet, fut un esprit très original particulièrement attiré par les plus étroites corrélations de l'otologie et de la laryngologie avec la neurologie Clinicien très avisé, étonnamment intuitif il a beaucoup apporté à ces chapitres encore mal défrichés, notamment dans le domaine des paralysies laryngées. Le nom de Collet n'est il pas encore mondialement connu par le Syndrome de paralysie des quatre dernières paires crâniennes qu'il décrivit le premier en 1920 de façon magistrale et définitive

J'ai l'inestimable privilège d'avoir été l'élève direct des Professeurs Lannois et Collet et d'avoir bien connu le docteur Garel, alors à la fin de sa carrière mais, comme le disait gentiment Collet toujours *sempervirens*. Ceci se passait vers les années 24-25 ou précisément, loin de Lyon — pour l'époque — à Groningue dans le calme des Pays-Bas, les meilleurs des oto-rhino-laryngologistes néerlandais pressentaient l'intérêt qu'il y aurait à créer une nouvelle Société de notre spécialité mais d'un caractère particulier *puisqu'elle serait fondée avant tout sur l'amitié* qui existerait entre ses membres, cooptés en raison de la qualité scientifique de leurs travaux. Les préliminaires furent rondement menés puisqu'en fin de compte c'est à l'automne de 1926 que se tint la première réunion de notre Collegium à Groningue avec un tel succès que G. Portmann présent, qualifia sa réussit de Locarno scientifique — ce qui à l'époque n'était pas un mince hommage.

Quarante années se sont écoulées depuis, entraînant avec elles leurs joies et leurs satisfactions, mais aussi leurs tristesses et leur deuils. Je ne voudrais pas, en cet instant, omettre de rappeler les noms des oto-rhino-laryngologistes lyonnais qui furent membres du Collegium : Henri Aloin, Maurice Jacod, Jean Rebattu, René Mayoux. Nous saluons la mémoire de ces collègues estimés et respectés et dont chacun apporta sa contribution personnelle à nos réunions successives.

Mais au cours de ces quarante années prodigieusement actives, au cours desquelles le visage de la Médecine tout entière est littéralement transformé au point que la Médecine de 1926 était sûrement, à n'en pas douter plus proche de celle d'Hippocrate et de Galien qu'elle ne l'est de celle que nous pratiquons aujourd'hui.

Ayant moi-même vécu ces quatre décennies comme praticien oto-rhino-laryngologiste parfois à l'avant-garde, je ne puis m'empêcher d'évoquer les années passées et d'aller à la recherche de mes souvenirs pour y glaner quelques réflexions dont je puisse aujourd'hui tirer une leçon si cela n'est pas trop audacieux. Ce n'est jamais sans mélancolie qu'un homme se penche sur son passé et l'on doit toujours se garder d'une certaine indulgence pour ce qui fut la belle époque. Car chacun de nous a eu sa Belle Epoque. Mais il faut que le bilan doit être établi avec l'impartialité de l'historien qui n'exclut pas la sympathie de l'homme.

En 1926, ceux qui avaient la charge de former des élèves, enseignaient, à peu de choses près, la même pathologie oto-rhino-laryngologique qu'ils avaient apprise 30 ou 40 ans plus tôt développée et enrichie il va sans dire par leurs propres travaux. Il n'y avait pas encore eu cette étonnante *mutation* que nous enregistrons aujourd'hui.

En d'autres termes, la pointe du combat se situait toujours, en 1926 comme au début du siècle dans la lutte contre l'infection otomastoïdienne sinusienne, amygdalienne même et leurs complications intracrâniennes, vasculaires et sanguines. Combat trop souvent en retrait vous le savez comme moi. Il y avait aussi les courageux efforts chirurgicaux contre les cancers du domaine oto-rhino-laryngologique mais ce n'était le fait que de trop rares pionniers isolés et obstinés la plupart se croisaient les bras, avouant ainsi leur impuissance et faisaient appel à des irradiations balbutiantes.

Aujourd'hui, le tableau qui *offre à* nos yeux s'est radicalement transformé l'oto-rhino-laryngologie que nous voyons et que nous enseignons n'est plus celle que nous avons apprise. Avant de détailler cette *métamorphose* je voudrais, un

Claude Bernard natif de Saint Julien dans la campagne au nord de Lyon, fit ses premières armes d élève en pharmacie chez un pharmacien du faubourg de Vaise *dont la maison n a disparu qu il y a peu d années. A l'époque le jeune* Claude voyait son avenir dans la littérature et plus précisément dans la tragédie et dans le drame Mais c était avant sa rencontre avec Magendie et son envol pour les plus hautes découvertes de la physiologie Las et fatigué par le surmenage qu il s imposait au Collège de France Claude Bernard aimait à revenir chaque année dans ce Beaujolais ou se trouvait sa demeure une gentilhommière *qu il avait acquise en 1865 aujourd'hui transformée par les soins de généreux* mécènes en un musée très simple et très émouvant que vous visiterez.

L Ecole de Lyon s enorgueillit encore de compter parmi ses maîtres, après Jaboulay qui jeta les premières bases de la chirurgie du sympathique René Leriche dont toute la carrière hospitalière et universitaire se fit à Lyon avant que sa réputation ne le fit appeler à Strasbourg puis à Paris. Son oeuvre de chirurgien physiologiste et philosophe est trop connue et aussi trop proche de nous pour qu il soit besoin de la rappeler

Lyon est sans doute après la capitale la seule ville de France à compter deux prix Nobel et la même année en 1912 L un Victor Grignard Prix Nobel de Chimie pour sa découverte fondamentale des composés organo-magnésiens l autre Alexis Carrel Prix Nobel de Médecine Carrel dont nous avons célébré il y a peu par l apposition d une plaque commémorative la maison natale fit toutes ses études de médecine à Lyon puis, tenté par le désir de voir du pays, il alla d abord au Canada avant que l accueil de nos amis américains le fixat au Rockefeller Institute à New York Là il put trouver les possibilités techniques et expérimentales qui lui permirent d élaborer et de systématiser la culture des tissus, sa grande et originale découverte

Vous me reprocheriez d oublier que nous sommes oto-rhino-laryngologistes, si je ne vous disais quelques mots des débuts de notre spécialité à Lyon Après quelques praticiens consciencieux mais obscurs — l un d eux Antonin Jolly *fut cependant le premier à traduire en Français l oeuvre de Politzer* — ils furent trois à créer l enseignement de l oto-rhino-laryngologie après avoir été eux mêmes les élèves des pionniers et des initiateurs de la première génération en Italie en France mais surtout en Autriche et en Allemagne

Jean Garel se fit connaître par des descriptions cliniques de la syphilis nasale et d affections laryngees qui ont conservé toute leur valeur aujourd hui Mais aussi c était un esprit curieux et un technicien habile épris de nouveauté nous lui devons d excellentes photographies du larynx qu il réalisa bien avant 1914 Maurice Lannois s intéressait surtout à l oreille les chapitres qu il a consacrés à la pathologie oto-mastoïdienne dans son Traité d oto-rhino-laryngologie mériteraient souvent d être relus encore maintenant et cela nous inciterait parfois à plus de modestie Tous les deux ont fait souche de laryngologistes. C est pour moi une joie de saluer ici même leurs petits-fils.

Le troisième plus récemment disparu Fédéric Justin Collet fut un esprit très original *particulièrement attiré par les plus étroites corrélations* de l otologie et de la laryngologie avec la neurologie Clinicien très avisé étonnamment intuitif il a beaucoup apporté à ces chapitres encore mal défrichés, notamment dans le domaine des paralysies laryngées. Le nom de Collet n est il pas encore mondialement connu par le Syndrome de paralysie des quatre dernières paires crâniennes qu il décrivit le premier en 1920 de façon magistrale et définitive

J'ai l'inestimable privilège d avoir été l élève direct des Professeurs Lannois et Collet et d avoir bien connu le docteur Garel, al rs à la fin de sa carrière mais, comme le disait gentiment Collet toujours *sempervirens* Ceci se passait vers les années 21-25 où précisément, loin de Lyon — pour l'époque — à Gro ingue dan le calme des P ys-Bas, les meilleurs des oto-rhino-laryngologistes néerlan dais pressentaient l'intérêt qu'il y aurait à créer une nouvelle Société de notre spécial té mais d un caractère particulier p isqu'elle serait f ndée avant tout ur l'amitié qui existerait entre ses membres, cooptés en raison de la qualité scientif que d leurs travaux Les préliminaires fure t rondement menés puis qu en fin d compte c est à P ut mn d 1926 que se tint la première réunion de otre Collegium à Groningu a ec un tel succès que G. Portmann, présent, qualifia sa réussite d Locarn scientifique ce qui à l'époque n était pas un mince hommage

Quarante années se sont écoulées depuis, entraînant a ec elles leurs joies et leurs satisf ctions, mais ussi leurs tristesses et leur deuils. Je ne voudrais pas, en cet insta t, m tire d rappeler les noms des oto-rhino-laryngologistes lyonnai qui furent membres du Collegium Henri Aloin, Maurice Jacod, Jean Rebattu, René Mayou Nous saluons la mémoire de ces collègues estimés et respectés et dont ch cun pporta sa contribution personnelle à nos réunions successives.

Mai aussi quarant années prodigi useme t actives, u cours desquelles le isage d la Médecine tout entière est littéralement transformé au point que la Médecin d 1926 était ssurément, à n en pas douter plus proche de celle d'Hippocrate t d Galien qu lle ne l'est de celle qu nous pratiquons aujourd'hui

Aya t moi-même écu ces quatre décen ies comm praticien oto-rhino-laryngologist parfoi à l' vant-garde j n puis m empêcher d évoquer les années passées et d alle à la recherche de mes sou enirs pour y glaner quelques r flexion dont je puisse ujourd'h i tirer une leçon si cela est pas *trop auda ieux*. Ce n est jamai sans mélancoli qu un homme se penche sur son passé et l'on d it toujours se garder d une certai e indulgence pour ce qui fut l bell époque Car chacun d nous a eu sa Belle Epoque *Mais ici* le bilan doit être établi ec l'impartialité d l'historien qui n exclut pas la sympathi d l'homme

En 1926 ceux qui ient la charge de former des élèves, enseignai t, à peu de hoses près, la même pathologie oto-rhino-*laryngologique qu'ils avaient* pprise 30 ou 40 ans plus tôt, développée et enrichie Il *va sans dire* par leurs propres travaux. Il n y it pa encore eu cett étonnante *mutatio* que nou enregistrons ujourd'hui.

En d'autres t rmes, la point d combat se *situait* toujours, en 1926 comme au début du siècle d n la lutt contre l infection otomastoïdienn sinusienne m gistralien même et leurs complication intracrâniennes, oculaires et san guines. Combat trop souvent en retrait vou le savez comme moi. Il y avait auss les courageu ffort hirurgicaux contre les cancers du domaine oto-rh no-lary gologique m l ce n ét it l f it que de trop rares pionniers isolés et btinés la plupart se croisaient les bras, avouant ainsi leur impuissance et f isa ent ppel à des irradiation balbutiantes.

Auj ourd'hui le t bleau qui off à nos yeux s est radicalement transformé l'oto-rhino-lary gologi qu nous oyons et que nou enseigno s n est plu celle que nou von apprise A a t d détailler cette métamorphose je voudrais, un

instant en rechercher les principales raisons. Il me semble que l'Oto-Rhino-Laryngologie est peut-être la branche de la Médecine qui se soit le plus renouvelée car elle a tiré avantage d'abord de toutes les conquêtes générales de la Médecine progrès thérapeutiques avec les antibiotiques, les corticoïdes, les anti inflammatoires progrès techniques innombrables en radiologie en radiothérapie en endoscopie en appareillage opératoire Mais aussi et en plus, elle a bénéficié des recherches propres qui ont été très activement poursuivies dans son domaine par une pléiade d'esprits de qualité novateurs, largement ouverts à toutes les possibilités qui s'offraient.

Et là nécessairement je dois proclamer l'éclatante et parfaite réussite de l'entreprise lancée par les fondateurs du Collegium Il n'est pas une découverte pas une innovation pas une amélioration technique ou autre depuis 40 ans, dans le domaine oto-rhino-laryngologique dont le Collegium n'ait eu *la primeur* par les travaux de l'un de ses membres Cette performance a de quoi susciter l'admiration et nous devons beaucoup de reconnaissance à Eelco Huizinga pour avoir si bien su le montrer dans son Histoire du Collegium Cela a tout de même quelque chose de prodigieux de penser que toute la labyrinthologie moderne depuis De Kleyn toute la chirurgie de la surdité depuis Shambaugh Sr Holmgren et Sourdille — cette chirurgie qui trouva à Bruxelles son nom de baptême cophochirurgie sous la plume de notre cher et regretté Gabriel Hicguet — tout cela et bien d'autres chapitres encore ont été écrits à l'intention du Collegium et présentés à l'une de ses réunions.

Ce juste hommage rendu scrutons mieux le nouveau visage de l'Oto-Rhino-Laryngologie L'infection — sous aucune de ses formes — ne nous fait plus peur car nous avons tous les moyens pour la juguler Du même coup toutes les audaces chirurgicales se trouvent encouragées par cette maîtrise de l'infection en même temps qu'elles bénéficient de toutes les ressources de l'anesthésie et de la réanimation

Ce souci cette crainte autrefois majeurs de l'infection étant totalement éliminés, notre spécialité trouve enfin son véritable chemin Elle peut répondre en ce dernier tiers du XX siècle à sa vocation naturelle la conservation et la restauration fonctionelles et sensorielles

Restaurations très variées restauration de l'ouïe par une chirurgie de plus en plus souple et physiologique ou par des prothèses de plus en plus efficaces et mieux individualisées restauration de la voix et de la parole par une action chirurgicale antitumorale pleinement valable suivie d'une rééducation appropriée et encore restauration par la chirurgie réparatrice des dégâts esthétiques résultant de lésions traumatiques ou pathologiques et parfois aussi d'imperfections congénitales.

Un autre grand caractère de l'évolution du siècle est la prévention défense préventive contre les agents nocifs physiques ou chimiques ou même bactériens et viraux qui sont une des rançons de notre civilisation technique Je cite seulement deux grands fléaux empoussiérages et traumatismes sonores.

Ainsi sauvegardant l'ouïe et la parole les protégeant dans toute la mesure possible contre des agressions quotidiennes, réparant les dégâts autant que faire se peut, l'Oto-Rhino-Laryngologie actuelle se montre bien comme une spécialité à vocation éminemment sociale la plus sociale peut-être puisqu'elle est, en définitive la spécialité par essence de l'émission et de la réception du message humain

Cette grande leçon doit être entendue et méditée Comme médecins et comme oto-rhino-laryngologistes, notre unique objectif est la protection, la défense et la guérison de l'Homme et dans ce qu'il a de plus noble ce message qui est peut-être la prérogative primordiale de *l'Homo Sapiens* C'est dire que tout doit se subordon er à cet bjectif essentiel, tout doit s ordonner en fonction de lui rien ne doit nous le masquer N'est-ce pas en respectant cet impératif que la recherche purement scientifique — gloire durable et légitime de notre Collegium — pourra le mieux poursuivre son action toujours bienfaisante et sa marche victorieuse ers le progrès.

Acta oto-laryngologica 63 102-109 (1967)

40 YEARS COLLEGIUM O.R.L.A.S

EELCO HUIZINGA
Groningue Pays Bas

Monsieur le Président mes chers amis

A mon avis c est une excellente idée de célébrer le jubilé de la fondation de notre Collegium il y a 40 ans par Benjamins et de Kleyn Notre président mon tres actif et dynamique ami Mounier Kuhn s est donné beaucoup de peine nous devons être très reconnaissants Il a organisé un programme qui est vraiment digne pour un jubilé du Collegium

40 ans cela veut dire que la génération des fondateurs est presque disparue c est très juste de commémorer la fondation du Collegium maintenant et pas après 50 ans, encore attendre 10 ans probablement ce serait trop tard Maintenant il y a encore quelques membres honoraires qui ont le souvenir vif du commencement avec un cerveau pas trop obscurci

Le président m a demandé de prendre encore la parole ici J ai accepté avec plaisir le Collegium est très cher pour les membres anciens, avec tant de bons souvenirs C est un sujet fascinant aussi parce qu on ne peut pas le discuter sans considérer l arrière plan du développement de la médecine dans ces 40 ans Quels changements! Mais je suis vraiment un peu confus de me trouver ici placé si haut dans cette chair du grand réfectoire de la Communauté des Soeurs de l Hôtel Dieu Il y a des risques qu il y a parmi vous quelques uns qui trouveront que le sujet et le continu de ce petit discours ne soient pas en concordance avec cette chair Mais je crois que l idée de notre président est tout à fait raisonnable Il connait *tres bien les sentiments de nos anciens membres pour notre Collegium* Oto Rhino-Laryngologicum Amicitiae Sacrum Pour eux c est une question importante que dans un avenir heureux les nouveaux membres auriont les mêmes sentiments Il savait donc bien que je parlerai principalement de l amour et de la paix, c est tout à fait dans le sens des idées qui étaient certainement propagées de cette chair Je parlerai de notre grand amour pour le Collegium de l Amicitiae Sacrum et donc indirectement de la paix qui est seulement possible par des relations amicales internationales

Je suis un peu déçu que pendant mon secrétariat le contact avec les Russes n est pas rétabli Mon successeur notre secrétaire général Leonard Jongkees aura probablement plus de succès La science est tres internationale Dans le numéro de Mars du périodique connu *Science* est paru "Science has been one of the few meeting grounds of Russia and the West where communication and trust are possible goals and methods have been similar and science has done much to further the resolution of our conflicts The reason for this effusion were the shots at the moon

Of course science is international and friendly relations in this field may be of general influence We can be very proud of our *Collegium* with



Eelco Huizinga

its very international and scientific background Everybody with scientific merits in O.R.L. and who comes to us in friendship is welcome in our mid t When we were in London in 1934 we joined with much enthusiasm the song of the Collegium

From A ia and America	Willkommen, ben venuto
From Per ia and Peru	Old friendships to renew
We greet you—Bienvenido	Icelander or Basuto
Souhait de bienvenu	We welcome each of you

The word ar till very up to date

J ai cité cette revue américaine si connue Science parceque ces mots indiquent clairement comment la science est importante pour les relations amicales entre les peuples. Cette fois c était un intérêt commun pour en- voyer des projectiles à la lune Tirer sur la lune — cela ne m'intéresse pas beaucoup Moi je suis d'une génération qui lai sait passer toutes sortes de bonnes choses romantiques au clair de la lune. Le temps a bien changé maintenant on tire sur cet objet. Mais laissez les seulement continuer de tirer ur la lune c est beaucoup mieux de tirer les uns sur les autres.

Le Collegium fut fondu dans les Pays-Bas. C'est un pays remarquable avec beaucoup de contrastes, mais quand on est un peu philosophe on

Acta oto-laryngologica 63 102–109 (1967)

40 YEARS COLLEGIUM O.R.L.A.S

Eelco Huizinga
Groningue Pays Bas

Monsieur le Président mes chers amis

A mon avis c est une excellente idée de célébrer le jubilé de la fondation de notre Collegium, il y a 40 ans par Benjamins et de Kleyn Notre président mon très actif et dynamique ami Mounier Kuhn s est donné beau coup de peine nous devons être tres reconnaissants Il a organisé un programme qui est vraiment digne pour un jubilé du Collegium

40 ans cela veut dire que la génération des fondateurs est presque disparue c est très juste de commémorer la fondation du Collegium main tenant et pas après 50 ans, encore attendre 10 ans probablement ce serait trop tard Maintenant il y a encore quelques membres honoraires qui ont le souvenir vif du commencement avec un cerveau pas trop obscurci

Le président m a demandé de prendre encore la parole ici. J ai accepté avec plaisir le Collegium est très cher pour les membres anciens avec *tant de bons souvenirs C est un sujet fascinant* aussi parce qu on ne peut pas le discuter sans considérer l arrière plan du développement de la médecine dans ces 40 ans Quels changements! Mais je suis vraiment un peu confus de me trouver ici placé si haut dans cette chair du grand réfectoire de la Communauté des Soeurs de l Hôtel Dieu Il y a des risques qu il y a parmi vous quelques uns qui trouveront que le sujet et le continu de ce petit discours ne soient pas en concordance avec cette chair Mais je crois que l idée de notre président est tout à fait raisonnable Il connaît tres bien les sentiments de nos anciens membres pour notre Collegium Oto-Rhino-Laryngologicum Amicitae Sacrum Pour eux c est une question importante que dans un avenir heureux les nouveaux membres auriont les mêmes sentiments Il savait donc bien que je parlerai principalement de l amour et de la paix c est tout à fait dans le sens des idées qui étaient certainement propagées de cette chair Je parlerai de notre grand amour pour le Collegium de l Amicitiae Sacrum et donc indirectement de la paix qui est seulement possible par des relations amicales internationales

Je suis un peu déçu que pendant mon secrétariat le contact avec les Russes n est pas rétabli Mon successeur notre secrétaire général Leonard Jongkees aura probablement plus de succes La science est très interna tionale Dans le numéro de Mars du périodique connu *Science* est paru "Science has been one of the few meeting grounds of Russia and the West where communication and trust are possible goals and methods have been similar and science has done much to further the resolution of our con flicts The reason for this effusion were the shots at the moon

Of course science is international and friendly relations in this field may be of general influence We can be very proud of our Collegium with

grand d'eux mon ami Georges Portmann est encore en pleine forme parmi nous, mais je ne l'appellerai jamais un grand animal Il y a bien des différences entre les peuples. Vous connaissez peut-être cette petite histoire de trois messieurs qui sont assis sur un banc dans le bois de Boulogne un Anglais, un Allemand et un Français. Une amazone passe, tous les trois regardent bien et alors l'Anglais dit A beautiful horse l'Allemand dit ein strammer Sitz et le Français « Ah! quelle jolie femme. Je crois que l'Anglais qui regarde le cheval et le Français qui regarde la jolie femme peuvent s'entendre très bien. Ils se sont aussi toujours très bien entendu dans le Collegium

There are numerous stories about English prudery and tendency to a splendid isolation Aldous Huxley tells of a lady watching for a long time an enormous hippo in the Zoo and then she asks the keeper "Please, can you tell me—this hippo, is it a male or a female?" The keeper answers very seriously "Madame, that is a question which is only interesting for another hippo." Some time ago there was the following headline in an English newspaper "Heavy storm sweeps the Channel the continent is totally isolated. But I must say that already from the beginning I have noticed nothing of this prudery and tendency to isolation. Our first members like Gray Tweedle Cleminson, Fraser and Brown Kelly were very good members and very good friends. I am very sorry that my friend Sir Victor is not in our midst. I hope he will recover soon

Monsieur le Président, je dois m'excuser je ne peux pas continuer comme ça Je vous ennuyerais tous en parlant du passé si personnellement, c'est une faute que j'ai probablement aussi fait dans ma communication sur l'histoire du Collegium. Mais on a toujours la tendance de parler trop de ses propres souvenirs et amitiés, surtout quand ils sont tellement chers. Mais je tien encore à dire que c'est par le Collegium que j'ai trouvé mes plus grands amis et je suis sûr qu'il y a parmi vous beaucoup qui peuvent dire la même chose Les membres ont montré aussi souvent leur grand am ur pour le Collegium p.e en venant à nos congrès sous des circonstan ces a sez difficiles. En Helsinki 1931 on apprécia beaucoup la présence de Georges Portmann qui avait pri la route de Bordeaux à Sao Paulo via H l inki Paul H llinger avait fait un voyage encore plus compliqué de Chicago à Rio de Janeiro par Helsinki

Le Collegium fut f ndé pour discuter dans une sphère amicale des problèmes purement scientifiques. La clinique n'est pas du tout exclue mai alors au i un probl me scientifique doit être prédominant. En pra tique les communicati n s'occupent surtout avec ce qu'on appelle basic research. On comprendra qu vec les grands succès de la clinique on a eu de t mp en temps des difficultés, les cliniciens aiment tellement d'en parler Cela augmentera san doute dan l'avenir Mais il faut être très trict autrement le Collegium perdra son caractère

Mes ieurs, probablement cela vous a étonné que je ne suis pas com mencé avec la science mais avec l'amicitiae sacrum. Mais la science dans

sait que notre vie sur terre est seulement intéressante par les contrastes. On nous a fait des reproches que nous sommes trop matérialistes, mais on trouve chez nous les plus belles peintures et les plus jolies fleurs du monde.

Les Anglais ont dit « The Fault of the Dutch is giving too little and asking too much » Mais nous avons donné une chose très importante Notre pays d Erasme a été pour le monde entier un exemple de la tolérance. Nous avons cessé deux siècles avant des autres pays de brûler des sorcières Nous avons reçu les réfugés de tous les pays de l Europe les huguenots, les juifs les mennonites Peut-être cela a joué aussi un rôle dans la fondation du Collegium qui était naturellement en premier lieu un grand succès personnellement pour mon maître Benjamins et mon ami de Kleyn

En 1926 8 ans après la guerre mondiale No 1 les relations franco- et belgo-allemandes n étaient pas encore normales Au contraire, en 1922 on avait déjà organisé à Paris un congrès international d O.R.L. mais sans Allemands En 1926 on n était pas encore intéressé en Belgique mais heureusement pour le Collegium la France était représentée par Mouret et Portmann J ai déjà décrit la rencontre à Groningue de Portmann et de Voss de Francfort une rencontre qui a été très importante pour l avenir du Collegium et qui a inspiré Portmann pour son discours sur un « Locarno scientifique » Vous connaissez tous Portmann comme un orateur brillant mais à Groningue en 1926 il a surpassé soi même

Voss ist für uns sehr wichtig gewesen in den ersten Jahren des Collegiums *Er war ein sehr liebenswürdiger Mensch. Er wurde sehr geschätzt* im Collegium besonders durch seine Bemühungen ist der gute Kontakt zwischen den Deutschen und den Alliierten sehr glatt zu Stande gekommen Es ist auch gut einmal festzustellen, dass die Freundschaft im Collegium sich auch bewährt hat wahrend des letzten Weltkrieges So hat Lemaitre mir erzählt wie dankbar er war für Bemühungen von Eckert Möbius in Paris So weiss ich auch bestimmt dass von Eicken 3 Söhne von Collegium Mitgliedern aus sehr schwierigen Umständen gerettet hat Aber genug über den Krieg lasst uns versuchen diesen vollkommen zu vergessen Wir erinnern uns lieber an *die letzte Tagung* in Würzburg unter Wullstein und die wenigen Älteren werden denken an die Tagung in Frankfurt 1930 unter Voss Sie gehören zu den besten Tagungen des Collegiums

Wir bleiben natürlich immer dankbar für das viele, das das deutsche Sprachgebiet beigetragen hat für die Entwicklung der O R L Viele Jahre war Wien das Mekka für unsere Spezialitat Hofer hat darüber so gut gesprochen in Wien 1959 Vielleicht ist das auch ein Grund dass Wien bis jetzt den Rekord hat mit 97 Teilnehmern.

Voss était une grande personnalité il y en avait plus parmi nos premiers membres d Allemagne comme Wittmaack Denker Brünings On les appelait en Allemagne « ein grosses Tier cela veut dire « un grand animal Naturellement parmi nos premiers membres français étaient aussi des maîtres très importants comme Mouret. Je suis très heureux que le plus

field of activity is very small now There are many conferences on a limited subject as audiology vestibular organ, allergy broncho-oesophagology smell phonetics, etc. But all these subjects belong to O R L., which has developed from a small organ-specialty to an important part of medicine It was a very good idea that we have also organised symposiums on a certain subject as by Dohlman under the presidency of Arslan in Padua and by Michel Portmann here under the presidency of Mounier Kuhn.

We may be very happy that we have chosen this very fascinating pecialism of O R L. with so many and so various possibilities of research There are also so many contacts with physiology and general medicine that an oto-laryngologist with interest in his work is certainly not this narrow minded modern specialist as described so well by Ortega y Gasset.

The future of our Collegium depends totally on the scientific standing of our members and with all these specialists it will be difficult to make the right choice for our new members. More and more research work is team work We cannot take the whole team, the spiritual motor must be chosen. But the greatest problem will be this When the Collegium started there were a great number of the most prominent clinicians in O R.L. who were doing research work To-day there are still some fortunately but they will be rare In the future it will be difficult for the head of the department to find time for research work. There will be more and more full time clinicians and full-time research men. Let us hope in the clinic with a close collaboration The work in the laboratory of the clinic must be for a good deal in pired by the clinician. Medicine certainly is not a sterile science But whom shall we choose as new members in the Collegium? The linician who gave the inspiration or the research man who did the work The latter will often be a theorist Their number will certainly increase in future

From the beginning we have been so fortunate to have the help of physi l gi ts, physici ts and anatomists, we cannot go further without their upport. We feel very happy that they are in our midst and I have the trong impres ion that thi is reciprocal A theorist who devotes his life t research work in ou field is often much m re esteemed in our circle than in their own Most of our theorists are working on the ear and their col leagues find it only a tiny organ which gives—as once the latest Nobel Prize winner in Holland Zernike said to me—much dirty work because of all the unknown factors in this complicated organ

We all know that this tiny organ i extremely important for the in tellectual dev l pment of every human individual as it was also for man kind evolution Well wrote once that it is quite possible to imagine a further dev lopment when at a certain moment all the primitive men had become blind l ut certainly not when all had become totally deaf There re many who ccept the theory that the origin of mankind is rooted in the qui ition of peech and language In any case speech and language

le Collegium cela veut dire la valeur des communications a été presque toujours exellente Cela va de soi le Collegium était d emblée une société très sélecte Je ne mentionnerai pas les vivants, je ne veux pas laisser rougir plusieurs parmi vous Il faut seulement consulter la liste de nos disparus la « tabula eorum qui supremum diem obierunt » Vous y trouverez presque tous les grands noms d O R L de la première moitié de cette siecle Il faut seulement parcourir les 24 comptes rendus de nos séances, n en déplaise un petit papier rouge dans nos comptes rendus de Würzburg, vous verrez que la plupart des communications étaient d un haut niveau scientifique

Le fait que cet Amicitiae Sacrum a tellement réussi n est pas seulement important pour nous personnellement. Les communications on peut les lire plus tard mais tous ces contacts qui sont la conséquence de cette amitié ont été très utiles Cela a donné beaucoup d échange d opinions et beaucoup de visites aux cliniques et aux laboratoires et aussi un grand échange d assistants et d élèves Pour la nouvelle génération c est facile de continuer avec l amicitia sacrum pour la science il y aura plus de difficultés C est en rapport avec le développement au dernier temps de la science et surtout de la médecine

There is much difference in medicine of 1926 as compared to that in 1966 *the progress in the last decades being enormous. It is an astonishing* thing that this was said already often in the past. It is difficult to believe now that the greatest men in medicine as Boerhaave in 1703 Charcot in 1880 Helmholtz in 1890 and Osler in *1912 all said the same* The progression in medicine during their lives had been so important and fundamental that for the future only small contributions could be expected. One cannot imagine that somebody would say such a thing in 1966 We expect much from the future in any case progress in science progression in the results of the treatment of patients But we are living in a time of glorification of technique perhaps some time the whole mankind will be the victim There are also drawbacks in this development in medicine with more and more specialists and more and more complicated apparatus.

I am a little sentimental when I recall how I worked in 1926 every afternoon only with the exception of emergencies in the laboratory I made and coloured all the slides of the microscopy of the animal experiments and made also the microphotographs Who is now making himself his slides or his photographs? For *this there seems to be no time* and there are specialists for everything A good novel of the American author John P Marquand has the title *Point of no return* It is the tragedy of a career One could also write on Point of no Return the tragedy of science and technique, which brought us the superficiality with all these specialists this crazy hurried life and the atom bomb But we cannot return and certainly not in medicine for the benefit of mankind

This rapid development gives already problems for our Collegium which certainly will increase in future For most of the scientific workers the

field of activity is very small now There are many conferences on a limited subject as audiology vestibular organ, allergy broncho-oesophagology smell phonetics, etc. But all these subjects belong to O.R.L., which has developed from a small organ specialty to an important part of medicine It was a very good idea that we have also organised symposiums on a certain subject as by Dohlman under the presidency of Arslan in Padua and by Michel Portmann here under the presidency of Mounier Kuhn

We may be very happy that we have chosen this very fascinating pecialism of O.R L. with so many and so various possibilities of research There are also so many contacts with physiology and general medicine that an oto-laryngologist with interest in his work is certainly not this narrow minded modern specialist as described so well by Ortega y Gasset

The future of our Collegium depends totally on the scientific standing of ur members and with all these specialists it will be difficult to make the right choice for our new members More and more research work is team-work We cannot take the whole team, the spiritual motor must be chosen But the greatest problem will be this When the Collegium started, there were a great number of the most prominent clinicians in O.R.L. who were doing research work. To-day there are still some fortunately but they will be rare In the future it will be difficult for the head of the department to find time for research work. There will be more and more full-time clinicians and full time research men. Let us hope in the clinic with a close collaboration The work in the laboratory of the clinic must be for a good deal inspired by the clinician. Medicine certainly is not a sterile science But whom shall we choose as new members in the Collegium The clinician who gave the inspiration or the research man who did the work The latter will often be a theorist. Their number will certainly increase in future

From the beginning we have been so fortunate to have the help of physiologi ts physicists and anatomists, we cannot go further without their support We feel very happy that they are in our midst and I have the trong impression that this is reciprocal A theorist who devotes his life to research work in our field is often much more esteemed in our circle than in their own. Most of our theori ts are working on the ear and their colleagues find it nly a tiny organ which gives—as once the latest Nobel Prize winner in Holland Zernike said to me—much dirty work because of all the unknown fact rs in this complicated organ

W all know that this tiny organ i extremely *important* for the intellectu l development of every human individual, as it was also for mankind evoluti n Wells wrot once that it is quite possible to imagine a further development when at a certain *moment* all the primitive men had become blind but certainly not when ll had become totally deaf There re many who accept the theory that the origin of mankind is rooted in th acqui ition f peech and l nguage In any case speech nd language

le Collegium cela veut dire la valeur des communications a été presque toujours excellente Cela va de soi le Collegium était d emblée une société très sélecte Je ne mentionnerai pas les vivants je ne veux pas laisser *rougir plusieurs parmi vous Il faut seulement consulter la liste de nos* disparus la « tabula eorum qui supremum diem obierunt » Vous y trouverez presque tous les grands noms d O R L de la première moitié de cette siècle. Il faut seulement parcourir les 24 comptes rendus de nos séances, n en déplaise un petit papier rouge dans nos comptes rendus de Würzburg, vous verrez que la plupart des communications étaient d un haut niveau scientifique

Le fait que cet Amicitiae Sacrum a tellement réussi n est pas seulement important pour nous personnellement Les communications, on peut les lire plus tard mais tous ces contacts qui sont la conséquence de cette amitié ont été très utiles Cela a donné beaucoup d échange d opinions et beaucoup de visites aux cliniques et aux laboratoires et aussi un grand échange d assistants et d élèves Pour la nouvelle génération c est facile de continuer avec l amicitia sacrum pour la science il y aura plus de difficultés C est en rapport avec le développement au dernier temps de la science et surtout de la médecine

There is much difference in medicine of 1926 as compared to that in 1966 the progress in the last decades being enormous. It is an astonishing thing that this was said already often in the past It is difficult to believe now that the greatest men in medicine as Boerhaave in 1703 Charcot in 1880 Helmholtz in 1890 and Osler in 1912 all said the same "The progression in medicine during their lives had been so important and fundamental that for the future only small contributions could be expected One cannot imagine that somebody would say such a thing in 1966. We expect much from the future In any case progress in science, progression in the results of the treatment of patients. But we are living in a time of glorification of technique perhaps some time the whole mankind will be the victim There are also drawbacks in this development in medicine with more and more specialists and more and more complicated apparatus.

I am a little sentimental when I recall how I worked in 1926 every afternoon only with the exception of emergencies in the laboratory I made and coloured all the slides of the microscopy of the animal experiments and made also the microphotographs Who is now making himself his slides or his photographs? For this there seems to be no time and there are specialists for everything A good novel of the American author John P Marquand has the title *Point of no return* It is the tragedy of a career One could also write on Point of no Return the tragedy of science and technique which brought us the superficiality with all these specialists, this crazy hurried life and the atom bomb But we cannot return and certainly not in medicine for the benefit of mankind

This rapid development gives already problems for our Collegium which certainly will increase in future For most of the scientific workers the

ches pour trouver la vérité et quand on l approche seulement un peu on a déjà assez de satisfaction pour soi-même Ces membres honoraires ne travaillent pas pour la gloir Ils en ont eu déjà assez.

Et bien messieurs, la gloire est une chose assez délicate elle est souvent confondue avec la popularité Victor Hugo a déjà dit en Ruy Blas la popularité c est la gloire en deux sous Peut-être la Jeunesse comprendra que j aime mieux de citer la littérature classique Puschkin a dit une fois la gloire c est un lambeau en couleurs criardes sur un habit en loques. Pour obtenir la gloire ou la popularité il ne faut pas choisir une carrière scientifique on doit l essayer en politique encore beaucoup mieux c est de devenir une vedette ou un as dans un sport Et cela a été toujours c mme ça Tschekoff raconte dans une de ses nouvelles d'une rencontre dans un train d un grand architecte et un grand savant. Ils se plaignent parce qu ils ne sont pas du tout connus, tandis que tout le monde parle d une chanteuse assez médiocre, mais très belle et avec des moeurs assez légères et d un coureur qui a justement fait un nouveau record

Monsieur le Président j espère que ce petit discours ne vous a pas déçu Mais en tout cas je vous ai promis de parler surtout de l'amour et bien ce sont devenus deux amours l amour pour le Collegium et l'amour pour la science Ce sont ces deux grandes forces qui nous unissent. Je suis convaincu qu aus i la nouvelle génération en soit possédée Et quand on sait comment le bureau est dans des mains habiles on ne peut pas douter à un grand avenir de notre Collegium Oto-Rhino-Laryngologicum Amicitiae Sacrum

Prof Eelco H L.inge,
K l- \ ss- n Oorheelkunde
Acad mlsch Ziek h is,
Groninge Holland

ches pour trouver la vérité et quand on l approche seulement un peu on a déjà assez de satisfaction pour soi même Ces membres honoraires ne travaillent pas pour la gloir Ils en ont eu déjà assez.

Et bien messieurs, la gloire est une chose assez délicate elle est souvent confondue avec la popularité Victor Hugo a déjà dit en Ruy Blas la popularité c est la gloire en deux sous Peut-être la jeunesse comprendra que j aime mieux de citer la litérature classique Puschkin a dit une fois la gloire c est un lambeau en couleurs criardes sur un habit en loques. P ur obtenir la gloire ou la popularité il ne faut pas choisir une carrière cientifique on doit l essayer en politique, encore beaucoup mieux c est de devenir une vedette ou un as dans un sport Et cela a été toujours comme ça Tschekoff raconte dans une de ses nouvelles d une rencontre dans un train d'un grand architecte et un grand savant. Ils se plaignent parce qu'ils ne sont pas du tout connus, tandis que tout le monde parle d'une chanteuse assez médiocre mais très belle et avec des moeurs assez légères et d un coureur qui a justement fait un nouveau record.

Monsieur le Président j espère que ce petit discours ne vous a pas [illegible] Mai en tout cas je vous ai promis de parler surtout de l'amour et [illegible] ce sont devenus deux amours l amour pour le Collegium et l'amour p[illegible] la science Ce sont ces deux grandes forces qui nous unissent. Je s[illegible] vaincu qu aussi la nouvelle génération en soit possédée Et quand [illegible] comment le bureau est dans des mains habiles on ne peut pas [illegible] un grand avenir de n tre Collegium Oto-Rhino-Laryngologicum [illegible] Sacrum

Prof. E [illegible]
[illegible]
[illegible]
[illegible]

are the most characteristic qualities of men The famous words of von Humbold are Der Mensch ist nur Mensch durch die Sprache" "We are only men because we have speech. But this was only possible by the presence of this tiny organ

We all know that the ear has much attention in the Collegium but still I was astonished to find that before as well as after the war no less than two thirds of all communications were on the ear This seems too much, as there are so many other important subjects in our field Some of them are almost neglected e g the smell with only two communications in all these years I hope that the younger members will have more interest in the other subjects

Speaking of younger members, I mean of course the members with still many years before them. There was in the last decades also an enormous change in relation to age Two generations ago a man of 70 years the age at which one becomes a honorary member of the Collegium, was really a very old man and now—he even seems to have sex You know perhaps the story of 70 years-old Bill who married a young wife of 20 Before his marriage he met his old friend David who said Bill I heard you will marry a young wife That is awfully dangerous I heard of men who were dead after a very short time I will give you a good advice, you must take a boarder After half a year they met again and then David said "Bill you look splendid how is your wife?" Oh she is quite well she is pregnant" So then you followed my advice and you took a boarder?" Oh yes" And how is your boarder?" "Well she is pregnant too"

Probably some of you are thinking look here that is now a typical old man telling us risky jokes But I did it only with a certain intention It seems to me by what I learn from modern literature that sex is so important for the new generation that this must be the way to draw the attention of the young members For I have to tell you something of importance.

It stands to reason that you consider it a great honour to be a member of the Collegium But it also seems a very token of health We were 34 present at the foundation of the Collegium After 40 years of these happy few 13 are still alive, the eldest are Marschik and Wittmaack probably more than 90 years old Now look at our honorary members like Sir Victor Portmann Mygind Dohlman Kelemen Terracol and Sercer—they are really a good example for you still doing excellent scientific work It is of course *homo ludens* but this is an important game It is an urge which they cannot stop they must work It has nothing to do with struggle for a career even not for fame, of this they really had enough

Jeunes membres du Collegium j espère que vous suivrez l exemple de ces membres honoraires qui ont été si fidèles au Collegium depuis le commencement J espère que vous aurez à leur âge encore la même envie de travailler scientifiquement Pour eux c est une impulsion qu ils ne peuvent pas arrêter Avec le vrai sentiment scientifique on fait des recher

are still affected by these possible changes we decided to study normal and otosclerotic bone by X-ray crystallography—though knowing perfectly well that the crystal structure of normal bone also remains to a great extent obscure.

Some facts concerning the crystalline structure of normal bone based on Frost's report will be cited here The bone mineral is present as a basic crystalline physical unit termed the hydroxyapatite crystal. It has a chemical formula of $Ca_{10}(PO_4)_6 - (OH)_2$. This formula represents that of the unit cell, or smallest unit, of a hydroxyapatite crystal The actual crystals contain hundreds of unit cells and average about 300 Å units in length. The crystals appear needle-shaped and their size may increase with the age of the bone in which they reside.

METHODS

The crystalline structure of bone can be studied with the help of X-ray diffraction. When a narrow X ray beam hits a substance radiation called scattered radiation is caused by the electrons of the atoms in the substance. An interference occurs between the scattered waves from different atoms, and when diffracting material is crystalline a very strong and clear diffraction pattern is obtained. It can be seen as blackenings on a film. On the ground of the mutual positions and intensities of the blackenings one can draw even very deep conclusions on the microstructure of the substance. Many different methods have been developed for producing and studying diffraction patterns. In this work the Debye-Scherrer method was used because the material in question is polycrystalline. The diameter f the Debye-Scherrer camera was 114.6 mm and the exposure time was 2 hours when Ni-filtered CuK radiation of 40 kV and 10 mA was used.

MATERIAL

The study is based on bone samples removed at operations for otosclerosis in the period 1960–66 The samples consist of pieces of stapedial footplates including otosclerotic foci Parts of the crura of the stapes were frequently incorporated Other parts of ossicles were studied for comparison. A total of 130 samples have been examined up to the present time Samples f non-otosclerotic stapes collected from autopsied cases and pieces of inner ear canal wall from an area anterior to the oval window served for control purposes. The fresh bone samples were washed with distilled water and then dried in an incubator and the older samples preserved in f rmalin were also carefully wa hed and dried Some of the samples were prepared with ethylene diamine to eliminate the background radiati n due t organic bone m trix and interfering with the diffraction picture this pretreatment resulted in removal of organic matter

Acta oto-laryngologica 63 110-113 (1967)

X RAY CRYSTALLOGRAPHIC STUDIES OF OTOSCLEROTIC BONE

O H MEURMAN M KANTOLA and H PUHAKKA
Turku Finland

From the Otolaryngological Clinic (Head Prof O H Meurman) and the Institute of Physics (Head Prof M Kantola) University of Turku

Utilizing the diffraction phenomenon produced by X rays, samples of normal ossicular chain and of bone removed anterior to the oval window were studied with reference to crystal structure and this structure was compared with that of footplates of the stapes of otosclerosis. The results indicate that the crystal structure of the normal ossicular chain does not differ from that of other human bone Three types of crystal structure were found in the case of otosclerotic footplates, as follows normal complete absence of crystal(s) a structure definitely diverging from normal A more detailed analysis of the results is in progress It is still essential at least to compare them with clinical findings and with those based on histological examination

INTRODUCTION

In an attempt to come nearer the solution to the problems presented by otosclerosis studies have also been directed to the minerals of bone and the question of mineralization

Comparisons between healthy and otosclerotic bone have shown that for instance the calcium-phosphorus content of the ossicles and of the labyrinthine capsule in otosclerotic patients is less than in normal bone for instance in the mastoid process (Riskner 1949 Merlo & Sillingardi 1952 Maurer 1962) It should be kept in mind however that factors other than otosclerosis play a part in the mineral content of the temporal bone. Thus, for example Karlsson and his co-workers (1954) found on the basis of soft roentgen microradiography that with advancing age the variability of the mineral content increases which suggests that the temporal bone is subject to constant rebuilding in the adult

Frost (1962) made comparisons of the number of osteocytes, the lacunar volume the canalicular volume etc in lamellar bone fibrotic bone non otosclerotic bone and in otosclerotic footplates and found that the bone in the latter bears a great resemblance structurally to the fibrotic bone encountered in connection with healing of fractures and in osteomyelitis.

These few examples seem to suffice to show that also the inorganic structure of otosclerotic bone diverges from that of normal bone

Since we wished to know as far as possible how fine structural details

Thi study wa upported by grant from th Sigrid Juselius Found ti

are still affected by these possible changes, we decided to study normal and otosclerotic bone by X ray crystallography—though knowing perfectly well that the crystal structure of normal bone also remains to a great extent obscure.

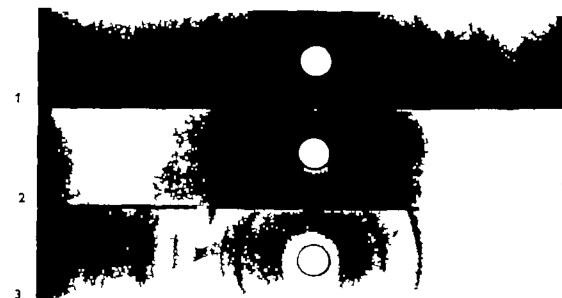
Some facts concerning the crystalline structure of normal bone based on Frost s report will be cited here The bone mineral is present as a basic crystalline physical unit termed the hydroxyapatite crystal. It has a chemical formula of $Ca_{10}(PO\ ) - (OH)_2$. This formula represents that of the unit cell or smallest unit of a hydroxyapatite crystal The actual crystals contain hundreds of unit cells and average about 300 Å units in length The crystals appear needle-shaped, and their size may increase with the age of the bone in which they reside

METHODS

The crystalline structure of bone can be studied with the help of X ray diffraction When a narrow X ray beam hits a substance radiation called scattered radiation is caused by the electrons of the atoms in the substance An interference occurs between the scattered waves from different atoms, and when diffracting material is crystalline a very strong and clear dif fraction pattern is obtained. It can be seen as blackenings on a film On the ground of the mutual positions and intensities of the blackenings one can draw even very deep conclusions on the microstructure of the sub-stance Many different methods have been developed for producing and studying diffraction patterns. In this work the Debye-Scherrer method was used because the material in question is polycrystalline The diameter of the Debye Scherrer camera was 114 6 mm and the exposure time was 2 hours when Ni filtered CuK radiation of 40 kV and 16 mA was used.

MATERIAL

The study is based on bone samples removed at operations for oto-sclerosis in the period 1960–66 The samples consist of pieces of stapedial footplates including otosclerotic foci. Parts of the crura of the stapes were frequently incorporated Other parts of ossicles were studied for com parison A total of 130 samples have been examined up to the present time. Samples of non-otosclerotic stapes collected from autopsied cases and pieces f inner ear canal wall from an area *anterior to the oval window* served for control purposes. The fresh bone samples were washed with distilled water and then dried in an incubator and the older samples preserved in formalin were also carefully washed and dried Some of the samples were prepared with ethylene diamine to eliminate the background radiation due to organic bone matrix and interfering with the diffraction picture this pretreatment resulted in removal of organic matter



Debye-Scherrer D grams
1 Normal bony structure
2 Amorphic structure
3 Abnormal cryst llic structure

RESULTS

Though the results are still under investigation the following preliminary data can be reported at this stage

In the control material the diffraction pictures of the ossicles and of the samples removed anterior to the oval window coincide well with those presented in the literature of normal human bone

As far as otosclerotic cases are concerned however the pictures of bone samples fall roughly into three groups

1 The largest group consists of cases with diffraction pictures corresponding closely to the intensity distribution demonstrated in normal human bone (Fig 1 diagram 1)

2 *Some of the samples yield diffraction pictures in* which intensity maxima are totally absent or are replaced by a few broad indistinct dark bands (Fig 1 diagram 2)

3 In a small group the diffraction picture differs definitely from that obtained in normal human bone. The intensity distributions are entirely dissimilar (Fig 1 diagram 3)

COMMENTS

Thus the results show that examined by X ray crystallography the structure of the ossicles in non-otosclerotic cases corresponds to that of normal human bone irrespective of the ossicle concerned and of the site where the sample is removed

In the series of otosclerosis three different types of structure of the

stapes plate can be discerned In some cases it is completely similar to normal human bone. This may be due at least to the following factors The otosclerosis did not yet involve the footplate or the insertion of the crura, so the picture represents a normal stapes. Naturally the alternative possibility is that the crystal structure of otosclerotic bone does not in fact differ from that of normal bone

Some of the samples seem to be totally or largely lacking a crystal structure This is probably accounted for by the fact that otosclerosis has spread to the stapes plate destroying its normal structure in some way or other and replacing it by newly formed bone maybe fibrotic in which final mineralization is still absent It might be a question of a growing, active otosclerotic focus.

Those samples, on the other hand in which the crystal structure diverges from normal might be explained by the presence of an old ossified focus.

Naturally these explanations are in the realm of speculation and it is hoped that they may be confirmed at least in part by correlating the results with clinical findings and the results reached by histological examinations.

ZUSAMMENFASSUNG

Röntgenkristallographische Studien n Otoskleroseherden, w lche während der Operati n in der Fussplatt des St igbügels gew nnen worden sind zeigen in ielen Fällen, dass der otosklerotisch Knochen grosse U terschiede aufweist, vergli hen mit der Kristall truktur des Temporalknochens und der anderen T ile der Hörknöchelchen

REFERENCES

BECKERT P 1963 Otosklerose Berendes–Li k Zöllner *H ls. Nase Ohrenheilkunde* 3, 1 84 Stg rt

FROST H. M 1962 Observ tio on the fundament l nature of otosclerosis. Internat. Symp. *Ot sclerosis*, Detroit 1960 Little, Brown, Bosto

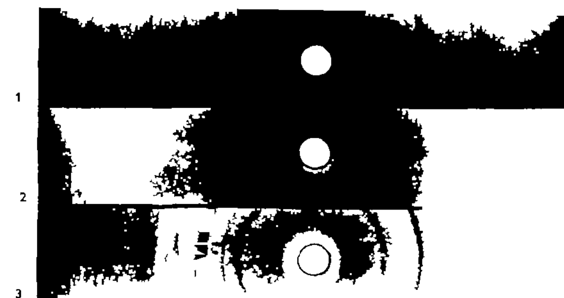
KARLSSON, K E ENGSTRÖM, A nd EVERTSON, H., 1964 Microradiographic studies f the uditory ossicles nd of the osseous labyrinth. *Act Radiol* (Stockh) 42, 281

MALMAN, H., 1962 U tersuch gen über den Mineralgehalt erschiedener Regionen des Os T mporale bei der Otosklerose *Arch. Ohr Nas K hlk pfheilk.*, 179 259

MERLO, G and SILLEVAERT, G., 1952 cited by Beckert.

RUSKAEN, V 1949 Biochemical conditions i patients with otosclerosis. *Arch. Otol ryng* (Chic) 49 414

Prof Ott H M rma Th Otolaryngological Clinic University f Turk Turku, Finland



Debye-Scherrer Diagrams
1 Normal bony structure
2 Amorphic structure
3 Abnormal crystallic structure

RESULTS

Though the results are still under investigation the following preliminary data can be reported at this stage

In the control material the diffraction pictures of the ossicles and of the samples removed anterior to the oval window coincide well with those presented in the literature of normal human bone

As far as otosclerotic cases are concerned however the pictures of bone samples fall roughly into three groups

1 The largest group consists of cases with diffraction pictures corresponding closely to the intensity distribution demonstrated in normal human bone (Fig 1 diagram 1)

2 *Some of the samples yield diffraction pictures in which intensity* maxima are totally absent or are replaced by a few broad indistinct dark bands (Fig 1 diagram 2)

3 In a small group the diffraction picture differs definitely from that obtained in normal human bone The intensity distributions are entirely dissimilar (Fig 1 diagram 3)

COMMENTS

Thus the results show that examined by X ray crystallography the structure of the ossicles in non-otosclerotic cases corresponds to that of normal human bone irrespective of the ossicle concerned and of the site where the sample is removed

In the series of otosclerosis three different types of structure of the

stapes plate can be discerned In some cases it is completely similar to normal human bone This may be due at least to the following factors The otosclerosis did not yet involve the footplate or the insertion of the crura, so the picture represents a normal stapes. Naturally the alternative possibility is that the crystal structure of otosclerotic bone does not in fact differ from that of normal bone

Some of the samples seem to be totally or largely lacking a crystal structure This is probably accounted for by the fact that otosclerosis has spread to the stapes plate destroying its normal structure in some way or other and replacing it by newly formed bone maybe fibrotic, in which final mineralization is still absent It might be a question of a growing, active otosclerotic focus

Those samples, on the other hand, in which the crystal structure diverges from normal might be explained by the presence of an "old" ossified focus.

Naturally these explanations are in the realm of speculation, and it is hoped that they may be confirmed at least in part by correlating the results with clinical findings and the results reached by histological examinations.

ZUSAMMENFASSUNG

Röntgenkristallographische Studien an Otosklerosescherben welche während der Operation in der Fussplatte des Steigbügels gewonnen worden sind zeigen in allen Fällen, dass der otosklerotische Knochen grosse Unterschiede aufweist verglichen mit der Kristallstruktur des Temporalknochens und der anderen Teile der Hörknöchelchen

REFERENCES

Beickert P 1963 Otosklerose Berendes–Link Zöllner Hals. Nasen. Ohrenheilkunde 3, 1 Stuttgart.

Frost H. M., 1962: Observations on the fundamental nature of otosclerosis. Internat. Symp. Otosclerosis, Detroit 1960. Little Brown, Boston.

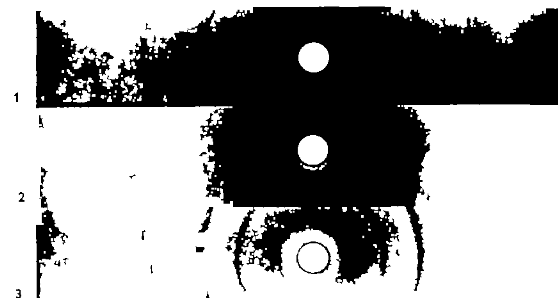
Kaminov, K., Engström, A., and Engström, H., 1954: Microradiographic studies of the auditory ossicles and of the osseous labyrinth. Acta Radiol (Stockh) 42, 331

Mayer, H., 1962 Untersuchungen über den Mineralgehalt verschiedener Regionen des Os Temporale bei der Otosklerose Arch Ohr Nas. Kehlk Heilk 179, 259

Murillo, G and Sellivanne, G 1952: cited by Beickert.

Romero, X 1949 Biochemical conditions in patients with otosclerosis Arch Otolaryng (Chic) 49 414

Prof Otto E Hermann, The Otolaryngological Clinic University of Turku, Turku, Finland



Debye-Scherrer Diagrams
1 Normal bony structure
2 Amorphic structure
3 Abnormal crystallic structure

RESULTS

Though the results are still under investigation the following preliminary data can be reported at this stage

In the control material the diffraction pictures of the ossicles and of the samples removed anterior to the oval window coincide well with those presented in the literature of normal human bone.

As far as otosclerotic cases are concerned however the pictures of bone samples fall roughly into three groups

1 The largest group consists of cases with diffraction pictures corresponding closely to the intensity distribution demonstrated in normal human bone (Fig 1 diagram 1)

2 Some of the samples yield diffraction pictures in which intensity maxima are totally absent or are replaced by a few broad, indistinct dark bands (Fig 1 diagram 2)

3 In a small group the diffraction picture differs definitely from that obtained in normal human bone The intensity distributions are entirely dissimilar (Fig 1 diagram 3)

COMMENTS

Thus the results show that examined by X ray crystallography the structure of the ossicles in non-otosclerotic cases corresponds to that of normal human bone irrespective of the ossicle concerned and of the site where the sample is removed

In the series of otosclerosis three different types of structure of the

stapes plate can be discerned. In some cases it is completely similar to normal human bone. This may be due at least to the following factors The otosclerosis did not yet involve the footplate or the insertion of the crura, so the picture represents a normal stapes. Naturally the alternative possibility is that the crystal structure of otosclerotic bone does not in fact differ from that of normal bone

Some of the samples seem to be totally or largely lacking a crystal structure. This is probably accounted for by the fact that otosclerosis has spread to the stapes plate destroying its normal structure in some way or other and replacing it by newly formed bone, maybe fibrotic, in which final mineralization is still absent. It might be a question of a growing, active otosclerotic focus

Those samples, on the other hand in which the crystal structure diverges from normal, might be explained by the presence of an old" ossified focus.

Naturally these explanations are in the realm of speculation, and it is hoped that they may be confirmed at least in part by correlating the results with clinical findings and the results reached by histological examinations

ZUSAMMENFASSUNG

Röntgenkristallographische Studien an Otoskleroscherden welche während der Operation in der Fussplatt des Steigbügels gew nnen worden sind zeigen in vielen Fällen dass der otosklerotisch Knochen grosse Unterschiede ufweist, erglichen mit der Kristallstruktur des Temporalknochens und der anderen T ile der Hörknöch lch

REFERENCES

Beickert P 1963 Otosklerose Berendes–Link–Zöllner H ls. Nasen. Ohr nheilkunde 3, 1 Stuttgart.

Frost H. M., 1962: Observ tions on the fundamental nature f otosclerosis I ternat. Symp. Otoscl rosis, Detroit 1960 Little, Brown, Boston.

Kallamo, K., Engström, A., and Engström, H 1954 Microrad ographic studies f the auditory ossicles and of the osseous labyri th. Act Radiol (Stockh) 42, 281

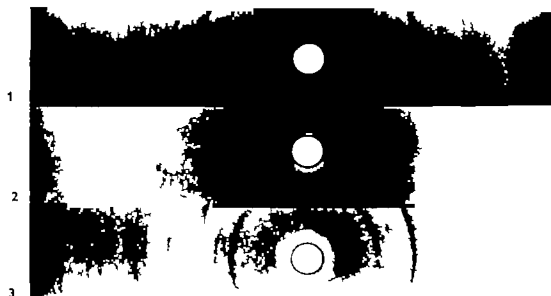
Ma ...s, H., 1962: U tersuchungen über den Mineralgehalt erschiedener Regionen des Os Temporale bei der Otosklerose Arch. Ohr Nas. K hlkopfh lk., 179 259

Minno, G., od Sillimanndi, G 1962 ited by Beickert.

Rasaxa, N 1949 Biochemical conditions i patients with otosclerosis. Arch. Otolaryng (Chic) 49 414

Prof Ott H Mearman, Th Otolaryngological
Clinic, U iversity f T ku
Turk Fi land

1
2
3



Debye-Scherrer Diagrams
1 Normal bony structure
2 Amorphic structure
3 Abnormal crystallic structure

RESULTS

Though the results are still under investigation the following preliminary data can be reported at this stage

In the control material the diffraction pictures of the ossicles and of the samples removed anterior to the oval window coincide well with those presented in the literature of normal human bone

As far as otosclerotic cases are concerned however the pictures of bone samples fall roughly into three groups

1 The largest group consists of cases with diffraction pictures corresponding closely to the intensity distribution demonstrated in normal human bone (Fig 1 diagram 1)

2 Some of the samples yield diffraction pictures in which intensity maxima are totally absent or are replaced by a few broad indistinct dark bands (Fig 1 diagram 2)

3 In a small group the diffraction picture differs definitely from that obtained in normal human bone The intensity distributions are entirely dissimilar (Fig 1 diagram 3)

COMMENTS

Thus the results show that examined by X ray crystallography the structure of the ossicles in non-otosclerotic cases corresponds to that of normal human bone irrespective of the ossicle concerned and of the site where the sample is removed

In the series of otosclerosis three different types of structure of the



Fig. 1 (Case 1) Left ear: Very active otosclerotic focus i the labyri thin capsul nterior t the st pes. 16.

encompassing about half the oval window a typical otosclerotic focus, well defined form, irregular bone tissue with pronounced infiltration by cellular vascular connective tissue. Concurrent osteoblastic and osteoclastic activity throughout. The process did not encroach upon the footplate which was not fixed.

On the right side pneumatization was also normal In the middle ear the discharge was more purulent than on the other side and infiltrating spindle-cell carcinoma was found around and at the departure of the Eustachian tube.

Fig. 2 shows in the labyrinthine capsule as on the left side and in the corresponding site a somewhat smaller otosclerotic focus. The process encroaches upon the anterior part of the footplate of the stapes and its anterior limb but without osseous fixation

Fig. 3 shows the activity of the focus and above all the pronounced osteoclastic activity

Inner ear is normal.

Case 2

Forty year-old man treated for colloid carcinoma of the right ethmoid with a t tal radiation dose of 3700 r of which about two-thirds applied to an area involving the right ear Immediately after radiotherapy resec tion of right thmoid, orbit, frontal and maxillary sinus with application of radium tubes in the operation cavity

Acta oto-laryngologica 63, 114-120 (1967)

IRRADIATION AND OTOSCLEROSIS

H K Kristensen and M Balslev Jørgensen
Copenhagen Denmark

From the E N T Department (Head Prof H K Kristensen)
Rigshospitalet Copenhagen

Histological investigation of temporal bones from 165 patients showed a definite relationship between irradiation and otosclerosis The case histories and histological findings in 4 patients are reported The interest of these findings to experimental otosclerosis research is stressed

The cause or causes of otosclerosis are practically unknown Nor do we know if otosclerosis is a disease in itself or whether it represents a given manner of reaction from the labyrinthine capsule This capsule is from the point of view of embryology and structure something rather special as it contains cartilagenous tissue of embryonic type far into old age mainly localized to the anterior part of the oval window (fissula ante fenestram) where otosclerosis also is commonly found

Beyond probable hereditary and constitutional factors, there are others Thermal acoustic, inflammatory vascular and mechanical factors have been suggested to initiate a preparedness in the labyrinthine capsule thus developing otosclerosis We think we are able to give some evidence of an additional factor namely irradiation

Among our material of temporal bones we found some cases with high otosclerotic activity irrespective of the age of the patients Control of the medical histories seemed to indicate that irradiation might be responsible for this activity

Altogether we found four cases in which irradiation of the ear and the labyrinthine capsule might be responsible for the development of histological otosclerosis

Case 1

Seventy year-old woman treated for spindle-cell carcinoma of the rhinopharynx with 3900 Röntgen to each ear She had bilateral hearing impairment of conductive and perceptive type and died from meningitis after the completion of the radiotherapy

Histological examination of the temporal bones On left side normal pneumatization of the mastoid in the middle ear serous secretion and normal ossicles

Fig 1 shows in the labyrinthine capsule anterior to the stapes and

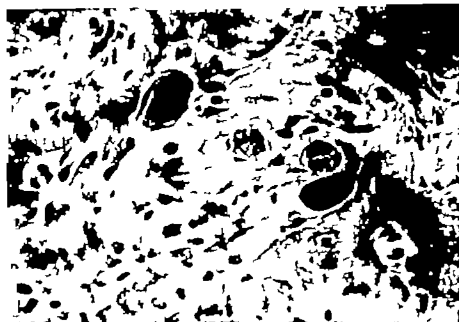


FIG. 3. (Case 1.) Right ear: High-power view of Fig. 2 demonstrating the activity of the focus. ×400.

Acoustic-vestibular function was abolished on the left side. Operation disclosed an enormous tumour on the base of the skull extending into the spinal canal. The patient died during the operation.

It turned out that the patient had an enormous meningioma *en plaque*, a large neurinoma in the left cerebello-pontine angle and a small neurinoma on the right acoustic nerve.

Temporal bones examined histologically showed on the left side normal pneumatization and middle ear. In the labyrinthine capsule small otosclerotic focus anterior to the oval window of moderate activity with predominance of bone tissue of somewhat older date and only sparse vascular connective tissue.

On the right side an otosclerosis of nearly the same size and character as on the left side was found. No fixation of the stapes on any side.

Case 4

Fifty-six-year-old man was after craniotomy supposed to have a brain-stem glioma, for which he received 700 r to each ear postoperatively. He died from unknown reason before the radiotherapy was finished.

Histological examination of the temporal bones showed nothing abnormal on the right side. On the left side an otosclerotic focus was found anteriorly to the oval window and a small focus in the anterior part of the footplate, but no fixation.

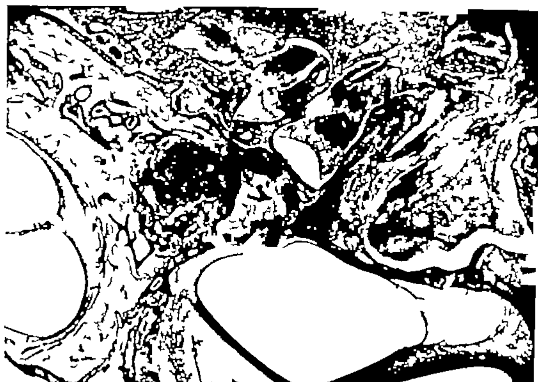


Fig 2 (Case 1) Right ar Very activ otosclerotic focus anterior t th stapes. Purulent sanguineou ecretion in th tympanic cavity ×16

Postoperatively the patient developed catarrhal otitis on the right side interpreted as radiation induced and treated with repeated tympanotomies and polythene tubes The patient died 11 months after the radiotherapy of widespread metastases but no invasion of metastases to the brain.

Histological examination of the temporal bones On the right side normal pneumatization of the mastoid Some secretion in the middle ear Mucous membrane and ossicles normal (Fig 4) In the labyrinth capsule anterior *to the stapes a well defined otosclerotic focus with irregular new formed* bone In relation to Case 1 there was somewhat less infiltration of vessels and connective tissue and the tissue was on the whole less cellular and apparently of older date

Only a few osteoblasts and no osteoclasts were found The process did not fixate the stapes and the inner ear was normal On the left side the middle and inner ear and the labyrinthine capsule were normal

Case 3

Twenty-eight year-old woman had at the age of 12 been subjected to operation for a tumor of the Hand–Schüller–Christian type arising from left ethmoidal cells and spreading to the left orbit Postoperatively she received 1650 r

During the subsequent years she developed monstrous left sided exoph thalmos along with hearing impairment nausea and headache

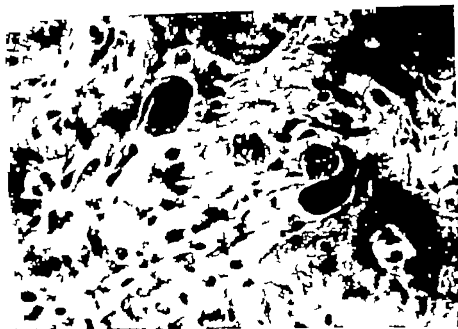


Fig. 3. (Case 1.) Right ear. High-power view of Fig. 2 demonstrating the activity of the focus. ×400.

Acoustic vestibular function was abolished on the left side. Operation disclosed an enormous tumour on the base of the skull extending into the spinal canal. The patient died during the operation.

It turned out that the patient had an enormous meningioma *en plaque*, a large neurinoma in the left cerebello-pontine angle and a small neurinoma on the right acoustic nerve.

Temporal bones examined histologically showed on the left side normal pneumatization and middle ear. In the labyrinthine capsule small otosclerotic focus anterior to the oval window of moderate activity with predominance of bone tissue of somewhat older date and only sparse vascular connective tissue.

On the right side an otosclerosis of nearly the same size and character as on the left side was found. No fixation of the stapes on any side.

Case 4

Fifty six year-old man was after craniotomy supposed to have a brain stem glioma, for which he received 790 r to each ear postoperatively. He died from unknown reason before the radiotherapy was finished.

Histological examination of the temporal bones showed nothing abnormal on the right side. On the left side an otosclerotic focus was found anteriorly to the oval window and a small focus in the anterior part of the footplate but no fixation.

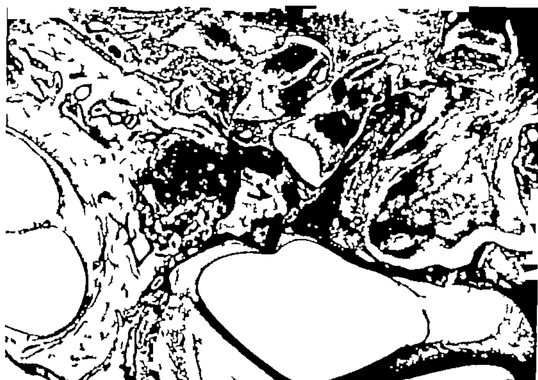


Fig 2 (Case 1) Right ari Very acti e otosclerotic focu anterio to the stapes. Purulent anguineous ecreti n in the tympanic ca ity 16

Postoperatively the patient developed catarrhal otitis on the right side interpreted as radiation induced and treated with repeated tympanotomies and polythene tubes The patient died 11 months after the radiotherapy of widespread metastases but no invasion of metastases to the brain

Histological examination of the temporal bones On the right side normal pneumatization of the mastoid Some secretion in the middle ear Mucous membrane and ossicles normal (Fig 4) In the labyrinth capsule anterior to the stapes a well defined otosclerotic focus with irregular new formed bone In relation to Case 1 there was somewhat less infiltration of vessels and connective tissue and the tissue was on the whole less cellular and apparently of older date

Only a few osteoblasts and no osteoclasts were found The process did not fixate the stapes and the inner ear was normal On the left side the middle and inner ear and the labyrinthine capsule were normal

Case 3

Twenty-eight year-old woman had at the age of 12 been subjected to operation for a tumor of the Hand–Schüller–Christian type arising from left ethmoidal cells and spreading to the left orbit Postoperatively she received 1050 r

During the subsequent years she developed monstrous left sided exophthalmos along with hearing impairment nausea and headache

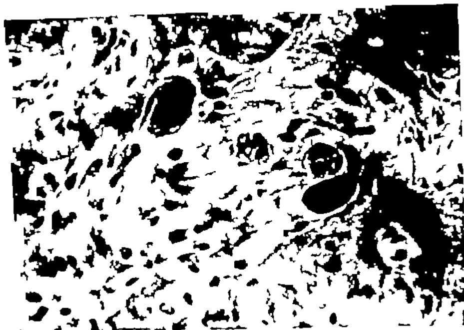


Fig. 2. (Case 1.) Right ear. High-power view of Fig. 2 demonstrating the activity of the focus. ×400.

Acoustic vestibular function was abolished on the left side. Operation disclosed an enormous tumour on the base of the skull extending into the spinal canal. The patient died during the operation.

It turned out that the patient had an enormous meningioma *en plaque* a large neurinoma in the left cerebello-pontine angle and a small neurinoma on the right acoustic nerve.

Temporal bones examined histologically showed on the left side normal pneumatization and middle ear. In the labyrinthine capsule small otosclerotic focus anterior to the oval window of moderate activity with predominance of bone tissue of somewhat older date and only sparse vascular connective tissue.

On the right side an otosclerosis of nearly the same size and character as on the left side was found. No fixation of the stapes on any side.

Case 4

Fifty-six year-old man was after craniotomy supposed to have a brain-stem glioma, for which he received 790 r to each ear postoperatively. He died from unknown reason before the radiotherapy was finished.

Histological examination of the temporal bones showed nothing abnormal on the right side. On the left side an otosclerotic focus was found anteriorly to the oval window and a small focus in the anterior part of the footplate, but no fixation.

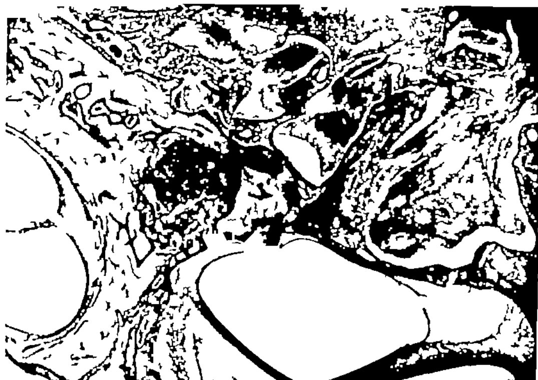


FIG. 2. (Case 1) Right ear: Very active otosclerotic focus anterior to the stapes. Purulent sanguineous secretion in the tympanic cavity ×16

Postoperatively the patient developed catarrhal otitis on the right side interpreted as radiation induced and treated with repeated tympanotomies and polythene tubes The patient died 11 months after the radiotherapy of widespread metastases but no invasion of metastases to the brain

Histological examination of the temporal bones On the right side normal pneumatization of the mastoid Some secretion in the middle ear Mucous membrane and ossicles normal (Fig 4) In the labyrinth capsule anterior to the stapes a well defined otosclerotic focus with irregular new formed bone In relation to Case 1 there was somewhat less infiltration of vessels and connective tissue and the tissue was on the whole less cellular and apparently of older date

Only a few osteoblasts and no osteoclasts were found The process did not fixate the stapes and the inner ear was normal On the left side the middle and inner ear and the labyrinthine capsule were normal

Case 3

Twenty-eight year-old woman had at the age of 12 been subjected to operation for a tumor of the Hand–Schüller–Christian type arising from left ethmoidal cells and spreading to the left orbit Postoperatively she received 1650 r

During the subsequent years she developed monstrous left sided exophthalmos along with hearing impairment nausea and headache

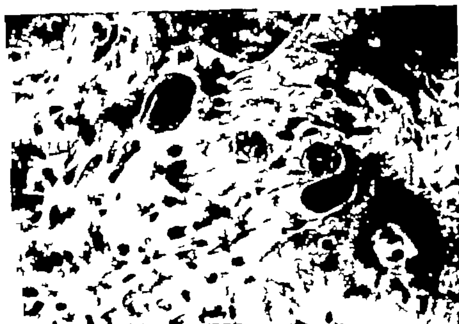


FIG. 3. (Case 1.) Right ear: High-power view of Fig. 2 demonstrati g the cti ity f the focus. 400.

Acoustic vestibular function was abolished on the left side. Operation disclosed an enormous tumour on the base of the skull extending into the pinal canal. The patient died during the operation.

It turned out that the patient had an enormous meningioma *en plaque* a large neurinoma in the left cerebello-pontine angle and a small neurinoma on the right acoustic nerve.

Temporal bones examined histologically showed on the left side normal pneumatization and middle ear. In the labyrinthine capsule small otosclerotic focus nterior to the oval window of moderate activity with pred minance of bone tissue of somewhat older date and only sparse va cular connective tissue.

On the right side an otosclerosis of nearly the same size and character on the left sid was found. No fixation of the stapes on any side.

Ca e 4

Fifty-six year-old man was after craniotomy supposed to have a brain-tem glioma, for which he received 790 r to each ear postoperatively. He died from unknown reason before the radiotherapy was finished.

Histological examination of the temporal bones showed nothing abnormal on the right ide. On the left side an otosclerotic focus was found anteriorly to the oval window and a small focus in the anterior part of the footplate but no fixation.



FIG 2 (Case 1) Right ear: Very activ toslerotic focus anteri to the stape Purulent sanguineous secreti n in the tympanic ca ity 16

Postoperatively the patient developed catarrhal otitis on the right side interpreted as radiation induced and treated with repeated tympanotomies and polythene tubes The patient died 11 months after the radiotherapy of widespread metastases but no invasion of metastases to the brain

Histological examination of the temporal bones On the right side normal pneumatization of the mastoid Some secretion in the middle ear Mucous membrane and ossicles normal (Fig 4) In the labyrinth capsule anterior to the stapes a well defined otosclerotic focus with irregular new formed bone In relation to Case 1 there was somewhat less infiltration of vessels and connective tissue and the tissue was on the whole less cellular and apparently of older date

Only a few osteoblasts and no osteoclasts were found The process did not fixate the stapes and the inner ear was normal On th left side the middle and inner ear and the labyrinthine capsule were normal

Case 3

Twenty-eight year-old woman had at the age of 12 been subjected to operation for a tumor of the Hand–Schüller–Christian type arising from left ethmoidal cells and spreading to the left orbit Postoperatively she received 1650 r

During the subsequent years she developed monstrous left sided exophthalmos along with hearing impairment nausea and headache

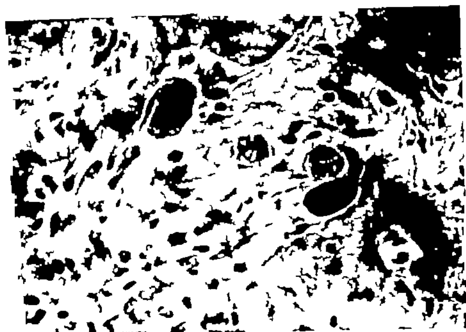


Fig. 3. (Case 1.) Right ear. High-power view of Fig. 2 demonstrating the activity of the focus. × 400

Acoustic vestibular function was abolished on the left side. Operation disclosed an enormous tumour on the base of the skull extending into the spinal canal. The patient died during the operation.

It turned out that the patient had an enormous meningioma *en plaque* a large neurinoma in the left cerebello-pontine angle and a small neurinoma on the right acoustic nerve.

Temporal bones examined histologically showed on the left side normal pneumatization and middle ear. In the labyrinthine capsule small otosclerotic focus anterior to the oval window of moderate activity with predominance of bone tissue of somewhat older date and only sparse vascular connective tissue.

On the right side an otosclerosis of nearly the same size and character as on the left side was found. No fixation of the stapes on any side.

Case 4

Fifty-six year-old man was after craniotomy supposed to have a brain stem glioma, for which he received 700 r to each ear postoperatively. He died from unknown reason before the radiotherapy was finished.

Histological examination of the temporal bones showed nothing abnormal on the right side. On the left side an otosclerotic focus was found anteriorly to the oval window and a small focus in the anterior part of the footplate, but no fixation.



FIG 4 (Case 2) Right (irradiated) ear Active otosclerotic focu anterior to the st pes. ×16

Summari ing the Findings

Case 1 had severe active otosclerosis in proliferative phase in both ears immediately after a radiation dose of 3000 r to both ears The patient was 70 years old an age at which active otosclerosis is said to be rare

Case 2 who had received a dose of 2400 r to the right ear 11 months before death showed otosclerosis on the radiated side and none on the other

Case 3 had bilateral otosclerosis of moderate activity Fourteen years previously the patient had received a radiation dose of 1650 r mainly to the left ear but both labyrinthine capsules have no doubt been radiated The explanation why the focus on the left appeared to be somewhat older is perhaps that owing to a higher radiation dose this ear has reacted earlier

Case 4 had on the left an otosclerotic focus of moderate activity immediately after a radiation dose of 790 r to both ears

Thus in Cases 1 2 and 3 there was a definite relationship between the side affected by otosclerosis, the activity of the focus and the radiotherapy In Case 4 the relationship is more doubtful and the coincidence may probably be considered accidental

In this connection it is interesting to note that another 4 patients represented in our temporal bone material had received radiation of the skull for tumours of the brain but in no case with direction of the beam

hitting the labyrinth None of these 4 patients showed histological signs of otosclerosis.

As to the exact mechanism of action no statement can be given on the basis of the evidence at hand, but in principle three modes may be imagined Direct irradiation induced activation of dormant embryonic or a process of repair in the labyrinthine capsule, caused by a radiation tissue an accelerative effect upon a microscopic focus already present or a process of repair in the labyrinthine capsule caused by a radiation induced aseptic bone necrosis In the region of the fissula ante fenestram the blood supply of the labyrinth is said to be particularly critical (Wolff 1950)

However we feel that our finding has some perspective not only in indicating that otosclerosis seems to be at least to some extent a reaction from the very special labyrinthine capsule tissue but also in giving us a possibility of inducing otosclerosis experimentally which in our experience has not been done before

ZUSAMMENFASSUNG

Die histologische Untersuchung von 237 Felsenbeinen von 165 Patienten er gibt ei e Otosklerosefrequenz von 11 4% und auf Grund einer weiteren histologischen Analyse de otosklerotischen Fälle scheint eine Beziehung zwischen otosklerotischer Aktivität und Bestrahlung vorzuliegen

REFERENCES

Bast T H and Anson B. J 1949 *The Temporal Bone and the Ear* C. C. Thomas, Spri gfield, Ill., U.S.A

Beickert P 1965 Otosklerose *Hals, Nase Ohrenheilkund* 3, 1, 712, Stuttgart.

G nn, S. R., 1944: Histologic otosclerosis. *Ann Otol.*, 53, 218

Wolff D 1950 Ot sclerosis, Hypothesis f it origi and progress. *Arch Otolaryng* (Chic) 52 853.

The E N.T Dept Rigshospital t
Copenhagen, Denmark

DISCUSSION

M Portmann Si j ai bien compris, Mr Kristensen f it une relatio ntre irradiati et activation des foyers otospongieux?

Ma peut-il avoir un nombre suffisant de faits pour pouvoir statistiquement con lure à cett relation?

G Cambrelin Je voudrais demander à Mr Kristensen, puisqu il croit que l rradiation peut voir été la cause des cas d'otosclérose s'il a utilisé la cobalthérapie ou simplement la roentgenthérapie? Sinon, il devrait le faire car la cobalthérapie permet une bien m illeure concentration des rayons.

A J Coyas To the very interesting paper of Mr Kristensen I have one question

Could that be a latent form of otosclerosis of the temporal bone which was activated by the irradiation? Could this relation be standing by the few cases reported?

H K Kristensen (Reply) to Mr Portmann and Mr Coyas The figures are too small to indicate anything definitive On the other hand we feel they justify the hypothesis due to the difference between the group where the X ray beam hit the labyrinthine capsule and the group not hit At least it encourages future research along this line

to Mr Gambrelin As far as I know only fractioned X-ray treatment was employed but I can see no reason that cobalt therapy should make any difference

Act oto-laryngologica 63 171 177 (1967)

DETERMINATION DE LA FONCTION DE LA GROSSESSE A L ACTIVATION DE L OTOSCLÉROSE

A PRECECHTEL
Prague Tchécoslovaquie

Laborat ire O.R.L. de l'A adémie tchécoslovaque de sciences
Clinique Oto-rhino-laryngologique universitaire de Prague

Le facteur gé étique d l' tosclérose peut être homozygote ou hétérozygote (Pfändler) L activation de ces facteurs peut être soit gravidique (par oestrogènes) soit on gra idique, par emple à la suit d une émoti n par l'influence d l' drénali e augm ntée

Dans une série d 116 grossesses hez 75 femmes avec dispositi n à l' tosclérose u vec une otosclérose déjà e istante il y eut ctivation d l tosclérose par la grossesse 42 f is (19 foi activation primaire, 23 f i secondaire après ctivation primaire soit gra idique soit non gravidique)

La se ibilité l la dispositi n du facteur génétique de l'otosclérose dans l'ont genèse oscillait et par conséquent le risque d ctivation d l' tosclérose pa la grossesse v riait selon l'âge Il était le plus grand à l'âge d 22 et d 34 ans et pratiquement nul à l'âge de 24 t d 31 ans, car à cet âge il n y avait ucun ti tion par grossesse Il n'y en avait on plus aprè l'âge d 36 ans.

D après les caractéristiques de Pfändler (troubles a ditif gra es et précoces) il gissait dan 75 cas d'otosclérose 51 fois des ca avec le facteur génétique homozygote et 24 f is des troubles auditifs légers et tardif vec le f cteur génétique hétérozygote La relati n des deux fac teurs génétiques était d à peu près de 2 : 1

L acti ti gra idiqu entraînait pour la plupart u trouble auditif gra e et précoce On peut donc supposer qu il était ffectuée dans la plupart des ca pa le facteur génétique du type homozygote à l'âge d n lequel ce f teur était sen ibilisé à l activation par la grossesse et d sposé pour le développement des changements tosclérotiques.

La grossesse est l acti ateur le mieux connu du facteur génétique de l otosclérose qui, selon Pfändler est constitué dans l otosclérose soit par la combinaison allélique homozygote, conditionnant un trouble auditif grave t précoce soit par la combinaison hétérozygote qui cause généralement un trouble auditif plus léger et tardif

Le facteur gravidique de l activ tion de l'otosclérose sont probablement les *oe trogènes* dont la quantité augmentée dans le sang après Gaunt et Dirsheri a dans les proces us de croissance une influence inhibitive. C'est ain i qu étant donné une disposition otosclérotique ces hormones peu

A J Coyas To the very interesting paper of Mr Kristensen I have one question

Could that be a latent form of otosclerosis of the temporal bone which was activated by the irradiation? Could this relation be standing by the few cases reported?

H K Kristensen (Reply) to Mr Portmann and Mr Coyas The figures are too small to indicate anything definitive On the other hand we feel they justify the hypothesis due to the difference between the group where the X ray beam hit the labyrinthine capsule and the group not hit At least it encourages future research along this line

to Mr Cambrelin As far as I know only fractioned X ray treatment was employed but I can see no reason that cobalt therapy should make any difference

DÉTERMINATION DE LA FONCTION DE LA GROSSESSE À L ACTIVATION DE L OTOSCLÉROSE

A I RECCCHTÉL
Prague Tchécoslovaquie

Laborat ire O.R.L. de l'Académie l hécosl vaque de sciences
Cli ique Oto-rhino-laryngologique universitaire de Prague

Le f cteur génétique de l'otosclérose peut être homozygote ou hétérozygote (Pfändler) L activation de ces facteurs peut être soit gravidique (par oestrogènes) soit non gravidiqu par exemple à la suite d une émotion par l'infl ence de l adrénaline augmentée

Da une séri de 116 grossesses chez 73 femmes avec disposition à l otosclérose ou avec ne otosclérose déjà exist nt il y eut ctivation de l *otosclérose par la grossesse 42 f is* (19 f i activation *primaire,* 23 fois secondaire près acti ation primaire soit gravidique, soit non gravidique)

La sensibilité et la dispositi n du facteur génétique de l'otosclérose dan l ntogenèse osc llait t pa conséquent le risque d activation de l'otosclérose par la grossesse variait selon l'âge Il était le plus grand à l'âge de 22 t de 34 an et pratiquement ul à l âge de 24 et de 31 s, car à cet âge il n y avait ucun activation par grossesse Il n y en ait non plus après l âge de 36 ans.

D près les caractéristiques d Pfä dler (troubles ditifs graves et précoces) il glait d s 73 cas d otosclérose 51 fois des cas vec le f cteur génétique homozygote et 24 f is des tro bles auditifs *légers et* tardifs avec le facteur gé étique hétérozygote La relation des deux facteurs génétiques était d nc à peu près d 2 1

L activati *gravid qu entraînait pour la plupart un trouble auditif* grave et précoce On peut don supposer qu elle était effectuée dans la plupart des cas p r le facteur génétique du type homozygote à *l'âge dans lequ l ce fa teur ét it sensibilisé à l'activation* par la grossesse *et* disposé pour le développement des hangement otoscléroliques.

La grossesse est l activateur le mieux connu du facteur *gravidi e* l'otosclérose qui sel n Pfändler est constitué dans l *otosclérose* combinaison allélique homozygote, conditionnant un trouble et précoce soit par la combinaison hétérozygote, qui cause un trouble auditif plu léger et tardif it

Le facteur gra idique de l activation de l'otosclérose les *oest ogènes* d nt l quantité ugmentée dans Dirsherl dan les processus de croissance une ainsi que étant d nné une disposition otosclér gote or regnancy

A J Coyas To the very interesting paper of Mr Kristensen I have one question

Could that be a latent form of otosclerosis of the temporal bone which was activated by the irradiation? Could this relation be standing by the few cases reported?

H K Kristensen (Reply) to Mr Portmann and Mr Coyas The figures are too small to indicate anything definitive On the other hand we feel they justify the hypothesis due to the difference between the group where the X-ray beam hit the labyrinthine capsule and the group not hit At least it encourages future research along this line

to Mr Cambrelin As far as I know only fractioned X ray treatment was employed but I can see no reason that cobalt therapy should make any difference



Fig. 3. Les acti‹ tions primaires non gra idiques de l'otosclérose

le terme de la grossesse nous autorise, selon Barton à la classer encore parmi les activations gravidiques.

L activation primaire non gravidique de l otosclérose fut constatée 56 fois (Fig 3) surtout chez 18 personnes du sexe féminin (Fig 3, courbe I) chez lesquelles l époque génératrice individuelle ne débuta qu après cette activation primaire et chez 38 cas (Fig. 3, courbe II) où elle ne se réalisa pour la plupart qu après la fin de l époque génératrice (33 cas) c était souvent après de longues années, dans un cas même 28 ans après la der nière grossesse. Dans 4 cas de ce groupe l activation primaire non gravidique eut lieu encore pendant l époque génératrice mais après un laps de temps plus long que 6 mois depuis la dernière grossesse de sorte que sa relation avec celle-ci d après Barton ne pouvait plus être admise. Une seule fois dans ce groupe se présenta l activation secondaire réellement par la grossesse et cela à l âge de 34 ans

Le Tableau 1 indique *l'âge* auquel la grossesse eut lieu *le nombre de grossesses* à l âge donné *le nombre d'activations* à l âge donné et *le pour centage d'activations par la grossesse* à l âge donné Cette table démontre que les grossesses commençaient dans notre série à l âge de 19 et finissaient à l âge de 39 ans Elle démontre aussi que la fécondité maxima dans notre série était entre 21 et 29 ans. En plus on voit que l activation gravidique commençait à figurer à 20 ans et finissait déjà à 36 ans, elle se manifestait donc pendant une durée de 16 ans Cette table montre encore le pourcentage d activations à l âge donné en d autres termes, elle indique *le risque d'activation de l'otosclérose par la grossesse à un* âge donné Son maximum était à 22 et 34 ans, son minimum à 24 et à 31 ans, puis à partir d 36 ans, où les cas de grossesse ne se présentaient plus qu'isolément jusqu à 39 ans.

Table‹ 1 *Les grossesses (110 fois) activant et n'activant pas che‹ 75 fem m s avec otosclérose*

Ans	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39
Gravidités	4	2	6	10	6	10	9	16	7	8	8	4	3	4	2	7	3	5	1	1	1
Activatio p gra idit tem	0	1	2	10	2	0	3	3	3	4	2	1	0	2	1	5	1	2	0	0	0
% Activations	0	50	33	33	33	0	33	19	43	50	25	25	0	50	50	72	33	40	0	0	0

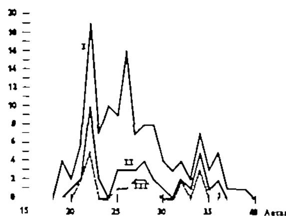


Fig 1

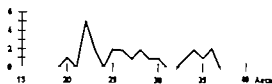


Fig 2.

Fig 1 La grossesse dans l activation de l otosclérose

Fig. 2 Les activations secondaires de l otosclérose par la grossesse

vent stimuler pendant la grossesse dans le sens de l effet catabolique et destructif l activité des ostéoclastes de la couche enchondrale de la capsule labyrinthique dont la croissance est dans des conditions normales après la seconde année de vie de l enfant déjà stabilisée et ne continue plus

Les oestrogènes constituent évidemment un facteur important de l activation du facteur génétique de l otosclérose chez la femme aussi lorsqu il s agit d un activateur autre que gravidique — souvent c est l émotion — *parceque dans l otosclérose chez les femmes cette activation ne se réalise* généralement qu après la puberté quand les oestrogènes sanguins sont déjà augmentés

L influence des oestrogènes sur les ostéoclastes peut persister pendant toute la durée de la grossesse et dans l activation primaire la fixation de l étrier et le développement du trouble auditif peut se manifester seulement après la fin de la grossesse ce qui arrive plus souvent que pendant la durée de celle-ci

Dans les activations suivantes de l otosclérose par la grossesse ce même *processus peut améliorer l ouïe au cours de la grossesse et après* sa fin pendant la phase inactive réparative de guérison l ouïe peut s empirer de nouveau (observation personnelle)

Dans une série de 100 otoscléroses chez les femmes nous avons constaté dans la documentation de 75 cas de ce groupe 116 grossesses (Fig 1 courbe I) De ce nombre 42 ont causé l activation (Fig 1 courbe II) ce qui représente 36 % de toutes les grossesses Parmi ces 116 grossesses l activation primaire (gravidique) eut lieu dans 19 cas (Fig 1 courbe III) soit au cours de la grossesse (5 cas) soit au cours de 6 mois après sa fin (14 cas) et 23 grossesses ont provoqué l activation secondaire après une activation primaire soit gravidique soit non gravidique Elles sont représentées par la courbe ontogénétique dans la Fig 2

L activation gravidique primaire, qui eut lieu 6 mois au plus tard après

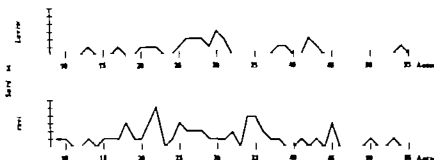


Fig. 4 Les pertes auditives après activation de l'otosclérose dans l'ontogenèse

1 à 22 de 24 à 33 de 30 à 38 et de 41 à 45 ans Les deux bouts de la courbe ne contiennent que des cas isolés

Le Tableau 2 montre le rapport des troubles auditifs legers et graves, qui est approximativement 1 2

Les courbes ontogénétiques démontrent, que les cas légers sont activés souvent plus tard en majorité entre 25–31 ans, et que l'activation des troubles graves commençait souvent plus tôt, avec un maximum à l'âge de 22 ans. Un second maximum était observé plus tard à l'âge de 34 et 35 ans.

Si l'on peut considérer d'après le classement de Pfändler les cas de pertes légères comme une maladie dirigée dans son développement par un facteur génétique hétérozygote cela signifie que ce facteur était à l'âge de 25 à 31 ans, quand la plus grande concentration de ces troubles était observée dans un état critique de sensibilité et de disposition ça veut dire capable de diriger le processus pathologique C'est une période anticipant déjà le déclin de la fertilité et une diminution du nombre de grossesses.

Les troubles auditifs graves étaient distribués entre l'âge de 15 à 45 ans avec des interruptions à l'âge de 23, 33 39–40 ans, au commencement et vers la fin de la courbe de ces troubles. Semblablement à la distribution de ces troubles dans l'ontogénèse la sensibilité et la disposition du facteur génétique homozygote dirigeant selon Pfändler le développement des graves formes de l'otosclérose était distribuée aussi avec la concentration maximale à l'âge de 22 ans, quand la fertilité se manifestait par un grand nombre de grossesses, participant distinctivement à l'activation de l'otosclérose Très important est aussi le second sommet de troubles auditifs graves à l'âge de 34 ans avec un grand nombre de grossesses et d'activation par la grossesse l'explication duquel exigera encore quelque attention

SUMMARY

The gen factor of idiopathic otosclerosis may be either homozygote or heterozygote (Pfändler) It activation can be caused either by pregnancy

TABLEAU 2 *Le classement des pertes auditives en légères et graves dans l'otosclérose de 75 femmes*

	Cas légères A	Cas graves B	Σ A+B
Les activations primaires non gravidiques de l otosclérose au début de l époque génératrice	3	15	18
Les activations primaires gravidiques de l otosclérose	5	14	19
Les activations non gravidiques de l otosclérose à la fin de l époque génératrice	16	22	38
Σ	24	51	75

Les troubles de l ouie Nous avons aussi examiné comment se manifestaient les troubles auditifs chez notre série d otoscléroses, quelle était leur gravité d après le classement de Pfändler mentionné au début et à quel âge ils se sont développés

Le classement des troubles auditifs a été effectue d après la table de Sedlaček à l aide de laquelle les données des troubles auditifs obtenues par l examen de l ouïe classique c est à dire par la voix parlée et la voix chuchotée peuvent être transposées en valeurs auditives en decibels

Les pertes auditives jusqu à 40 db étaient considérees parmi les pertes légères de 41 db et plus haut elles étaient classifiées comme des pertes graves

Nous avons trouvé *des pertes auditives légères* en 24 cas (Tableau 2 col A) Dans le groupe d activation primaire non gravidique au début de l époque génératrice ces troubles auditifs légers n étaient pas observés que 3 fois dans le groupe de l activation primaire gravidique il y en avait 5 et dans le groupe d activation primaire non gravidique à la fin de l époque génératrice nous avions 16 de ces cas.

Des pertes auditives graves étaient observées en 51 cas (Tableau 2 col B) Dans le groupe d activation primaire non gravidique au début de l époque génératrice il y avait 15 cas dans le groupe d activation primaire gravidique il y avait 14 et dans le groupe d activations non gravidiques à la fin de l époque génératrice il y avait 22 cas

La courbe A de la Figure 4 montre la distribution des pertes auditives légères dans l ontogénese la courbe B est de même composée des pertes graves

Les pertes légères sont concentrées par l âge de leur origine en 13 cas de 25 à 31 ans Avant et après cet âge il n y a que petits groupes ou cas isolés

Les pertes graves son distribuées selon l âge de leur origine sur la courbe ontogénétique B entre l âge de 15 à 45 ans et il y a des segments d âge de

w rde im Aller in dem dieser genische Faktor sensibilisiert wa und Bereit schaft zu Bildu g der toskierotischen Veränderungen durch die Schwanger schaft gew nnen halte.

BIBLIOGRAPHIE

A nov, R et Dorscrikt, W 1960 *F rment H rmone Vitamine* Bd II Hormo 176
Borll, E. J 1934 *Dynamics f Growth Processes*. G wnt, R Chemical co trol of growth in imals, 207
F w kx, E. P 1948 Estrogen, bon metabolism d otoscleros! *Arch Otolaryng* (Chic) 48, 6
Otosclérose VII Congrès Internat d'ORL, Paris 1961 Rapport I
Pi cu s, et T rex 1953 *The H rmone*, 5, 503.
Parci corrik, A., 1961 ZA nlost výroj toskierózy na těhotenst i ontogenere *Čs. Otolaryngologie* XIII 5 262.
1963 Di ontoge etische Bezi h ng der Schw ngerschaft zu Entstehu g nd Ent wicklung der Otosclerose *Act Otolaryng* (Stockh.) 59
Řru (k, J 1961 *Emoc nalem Hmll Vesml 16* 293 Prague.
Vo (Crk, A 1963 Psychogenní iatropatogenie. *Praktický lék* XLV 4 163.

17 Karm llisk Prague 5,
T hécoslovaq ie

(oestrogens) or by other factors—frequently by the adrenalin produced during emotion

In a series of 116 pregnancies of 75 women with a disposition for otosclerosis or with an otosclerosis already existing activation of the otosclerosis by pregnancy was observed in 42 cases (19 primary activations 23 secondary ones after a primary activation either by pregnancy or without it)

The sensibility and readiness of the gene factor of otosclerosis in the ontogenesis was oscillating, and according to this fact the risk of the activation *of otosclerosis by pregnancy changed at different ages the risk was greatest* at 22 and 34 years, but actually it did not occur at 24 and 31 years, as in this age-group there was no activation by pregnancy at all The activation was not observed in women over the age of 36

In the above-mentioned 75 cases of otosclerosis there were according to Pfandler's signs (early and severe auditive disturbances) 51 cases with a homozygote gene factor and 24 cases (with less severe and later auditive troubles) caused by a heterozygote factor The ratio between these two gene factors was approximately 2 1

Activation by pregnancy caused in most cases a severe and early auditive trouble therefore it may be supposed that it was mostly caused by a gene factor of the homozygote type in the age in which this gene factor was sensitized and was disposed to causing otosclerotic changes by pregnancy

ZUSAMMENFASSUNG

Der Genfaktor der selbständigen Otosklerose kann entweder homozygot oder heterozygot sein (Pfändler) Ihre Aktivierung kann entweder schwangerschafts bedingt (durch Oestrogene) oder von der Schwangerschaft unabhängig z. B. während Emotion durch Adrenalin geschehen

In einer Reihe von 116 Schwangerschaften bei 75 Frauen mit einer Disposition zur Otosklerose oder bereits bestehender Otosklerose wurde 42mal eine Aktivierung der Otosklerose durch die Schwangerschaft beobachtet (19mal primär 23mal sekundär nach entweder schwangerschaftsbedingter oder davon unabhängiger primärer Aktivierung)

Die Empfindlichkeit und Bereitschaft des Genfaktors der Otosklerose war in der Ontogenese schwankend und danach veränderte sich auch in verschiedenem Alter das Risiko der Aktivierung der Otosklerose durch die Schwangerschaft dasselbe war am grössten im Alter von 22 und 34 Jahren und existierte nicht im Alter von 24 und 31 Jahren da in diesem Alter keine Aktivierung durch Schwangerschaft vorkam Dieselbe wurde auch im Alter über 36 Jahren nicht beobachtet

In den betreffenden 75 Fällen der Otosklerose handelte es sich nach Pfändler's Merkmalen (Gehörstörung früh und schwer) 51mal um Fälle mit einem homozygoten Genfaktor und in 24 Fällen (leichtere und später eintretende Gehörstörung) um einen heterozygoten Faktor Das Zahlverhältnis der beiden Genfaktoren ist ungefähr 2 1

Die Aktivierung durch Schwangerschaft verursacht meistens eine schwere und frühzeitige Gehörstörung deshalb kann vorausgesetzt werden dass sie im Grossteil der Fälle durch einen Genfaktor vom homozygoten Typ verursacht

wurde im Alter in dem dieser genische Faktor sensibili iert war und Bereit schaft zur Bildung der otosklerotischen Veränderungen durch di Schwange schaft gewonnen hat

BIBLIOGRAPHIE

Abd s, R et Dirscherl, W 1940 *Ferment Horm e, V tamine* Bd II Hormone, 176

Boell, E. J 1934 *Dynamics f Growth Processes.* Ga st, R., Chemical control f growth in animals, 207

Fowler, E. P 1948 Estrogen, bone metaboli m nd otosclerosis. *Arch Otolaryng* (Chic) 48, 6

Otosclérose VII Congrès internat d'ORL, Pari 1961 R pport I

Pincus et Thim s, 1935 *Th Hormons* 3 593

Prochazka, A 1961 Zá kladní otázky ta tosklerózy na těhotenst í entogeneze. *Čs. Otolaryngologie* XIII 5, 262.

— 1963 Die ontogenetische Beziehung der Schwangerschaft zu Entstehung und Ent wickl ng der Otosclerose *Act Otolaryng* (Stockh.) 50

Sri (s, J 1961 Emoc nalem insti. Vesmir 40 293, Prague.

V Ondráček V 1963 Psychogenní iatropatogenie. *Praktický lékař* XL 4 165

1 Karm llska Prague 3,
Tchécoslovaquie

Acta oto-laryngologica 63 123–137 (1967)

DISC ELECTROPHORETIC STUDIES OF HUMAN PERILYMPH AND ENDOLYMPH

T Palva and V Raunio
Oulu Finland

From the Department of Otolaryngology Oulu University and from the State Sero-Bacteriological Laboratory Oulu

Results are reported on micro disc electrophoresis performed on 30 perilymph and 30 utricular endolymph specimens Contamination with dissolved hemoglobin affects both fluids four almost pure fluid samples show *that the cochlear fluid proteins are made up of strong albumin* and two weak prealbumin bands While LDH isoenzymes 4 and 5 appear more frequently in perilymph than in endolymph the total concentration of LDH seems to be higher in endolymph than in perilymph both *values being clearly higher than those in serum or CSF*

In the course of a recent electrophoretic study of human perilymph we (Palva & Raunio 1966) made analyses of the protein content of perilymph obtained from 65 cadaver ears and at 11 stapedectomies Unspecific esterase alkaline phosphatase and lactate dehydrogenase (LDH) activities were also determined It was found that neither stapedectomies nor cadaver ears yield pure perilymph the former specimens are always contaminated with erythrocytes or whole blood the latter particularly with hemoglobin Conclusions as to the specific perilymph pattern must therefore be *made against this background.*

Comparison of the human perilymph with electrophoretic analyses of the serum and the cerebrospinal fluid (CSF) showed that the main serum and CSF protein components were demonstrated in perilymph as well Since the protein bands with high molecular weight were very weak or absent in perilymph but present in serum this suggested a more or less clear sieving effect by the capillaries in the formation of perilymph

However there were some distinct findings contrary to this simple explanation the low molecular group-specific (Gc) protein bands normally present in serum and CSF were nearly nonexistent in perilymph Thus simple filtration which should have been easy in the case of Gc proteins, did not occur On the other hand two weak but distinct bands existed in the perilymph prealbumin region that were absent from the serum and CSF

Further proof that perilymph is not a simple filtration product was obtained from the fact that the amount of perilymph LDH activity was

higher than in serum or in CSF The amount of unspecific esterase on the other band, was much smaller than in serum. Contrary to the filtration hypothesis, only the slowly migrating large-molecular esterase band was present in the perilymph while the low molecular enzyme bands were missing Furthermore one of the two weak prealbumin bands found in perilymph appeared to have the same mobility as one of the prealbumin bands f und in brain tissue and in the acoustic nerve suggesting the possibility of an intimate contact between the perilymph and the brain, probably via the nerve sheaths.

In this study the preliminary results of our new analyses are reported comparing the human perilymph and endolymph patterns.

MATERIAL AND METHOD

Thirty cadaver temporal bones were removed and using a polythene tube perilymph was collected under the operating microscope from the vestibule via the oval window Great care was taken to preserve the utricle intact and, when the vestibule was dry the utricular wall was perforated with a thin glass pipet, the endolymph rising into the capillary by the capillary force (Fig. 1) By this means 0.5 to 1 μl of fluid was collected. All specimens were then stored in a −40 C deep freezer until the analyses were carried out

A special micro disc electrophoresis in polyacrylamide gel was adapted for protein analyses. This method was developed to study small samples with low protein content. Analysis was performed in capillary tubes of about 0.8 mm internal diameter and 7.5 cm length (capillary tubes for melting point determination) A 7% running gel and 2 $/_2$% spacer gel was made by pipeting the reagents into the capillary tubes by very thin Pasteur pipets.

After gellification the samples, in sucrose were pipeted into the capillary tubes and the capillaries fixed by rubber adapters in the upper buffer reservoir Electrophoresis was performed using 300 V constant voltage The tot l length of run was 12–16 mm. After electrophoretic runs some difficulties were experienced in getting the gels out of the capillaries An efficient way to do this wa to put the tubes into about −40 C cold methanol and then immediately into diluted acetic acid at room tem perature Under these conditions the glass tubes broke into very small pieces in the latter liquid and the gels could be picked out and stained. Thi micromethod gives equally good resolution in the haptoglobin region but poorer resolution in the post and prealbumin region than does the cla ical macromethod A detailed description is given elsewhere (Krause & Raunio, 1960)

To obtain samples f perilymph nd endolymph exactly equal in amount the following technique wa utilized After removal of endolymph from



FIG 1 Techniqu for taking endolymph samples An pen empty vestibule with i tact utricle (left) Th capillary pipet in place (middl) and the coll psed utricle after removal of pipet (right)

the utricle the highest level of the endolymph in the capillary was marked with a clear-cut line The endolymph was blown out into a small amount of 40% sucrose solution, mixed and applied into the gel tubes The capillary was then washed with distilled water dried and filled to the indicated level with perilymph which was subsequently analysed. The amount of utricular endolymph which varied from 0.5 to 1 μl determined the size of the perilymph sample that was always available in larger quantities

LDH isoenzyme electrophoresis was performed according to the direc tions of Wieme (1965) The temperature during electrophoresis was kept at +12 C. One per cent Difco Special Agar Noble was made in the Veronal buffer of pH 8 4 and of ionic strength of 0 05 The scanning of the LDH patterns was made with Joyce Chromoscan (blue filter)

RESULTS

Protein analyses

Eighteen pairs of endolymph and perilymph samples were analysed for proteins by micro disc electrophoresis. Only 3 endolymph samples were comparatively free of hemoglobin and their electrophoretic patterns might thus represent nearly true perilymph and endolymph protein constituents (Fig 2) In 15 analyses, considerable hemoglobin contamination was found particularly in the endolymph pattern (Figs 3 and 4) this was demon strated also by using benzidine staining (Fig 5)

Comparison of perilymph and endolymph patterns did not seem to reveal qualitative differences and the hemoglobin contamination made any quantitative evaluation impractical A strong albumin band appeared in all analyses of both fluids The slowly migrating large molecular weight bands were comparatively weak in Fig 2, associated with low hemoglobin

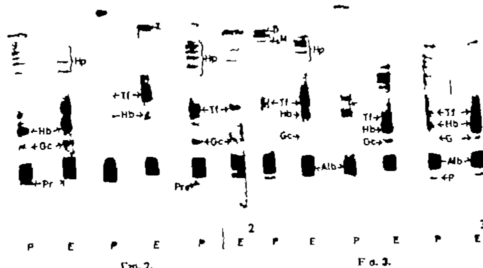


FIG. 2. FIG. 3.

FIG. 2. Micro disc electrophoresis of three pairs of cadaver perilymph and endolymph. Hemoglobin contamination small. *P* Perilymph; *E*, endolymph; *Pre* prealbumin (weak prealbumins are marked with black dots); *Alb* albumin; *Gc* group specific protein; *Hb* hemoglobin; *Tf* transferrin; *Hp* haptoglobins; $\alpha_2 M$ α_2 macroglobulin; β, β-lipoprot; X, artefact. Amid Black stain.

FIG. 3. Same as Fig. 2, but with moderate hemoglobin contamination.

content. If not masked by a strong albumin band or if the total protein content was not very low, a fast migrating prealbumin band appeared in all analyses. The same conditions naturally affect the slower migrating weaker prealbumin bands; one such band, nevertheless, was seen in 6 perilymph and 4 endolymph samples.

LDH analyses

The agar electrophoretic analysis of LDH isoenzymes is a convenient and sensitive method. However, one of its pitfalls is that the results may differ according to the kind of agar batch used (Wieme 1965). Especially LDH isoenzyme 5 is labile and cannot be revealed in certain agar preparations. As already demonstrated by Wieme, agarose is the only agar in which LDH can be detected without further treatment (incorporation of small amount of albumin in agar). As seen in Fig. 6, agarose also produces a distinctly better resolution of LDH and LDH_5.

Another factor which is very important from the practical point of view is that particularly LDH and LDH are inactivated by continued storage at low temperature. Fig. 7 shows a series of samples stored in a −40 C deep freezer for periods of varying length. It is obvious that long storage results in disappearance of LDH and LDH_5, and storage extending up to 3 months may leave only one band of LDH.



FIG. 1 Technique for taking ndolymph sampl s An open, empty vestibule with intact utricle (left) The capillary pipet in place (middle) and th collapsed utricle after removal of pipet (right)

the utricle the highest level of the endolymph in the capillary was marked with a clear-cut line The endolymph was blown out, into a small amount of 40% sucrose solution mixed and applied into the gel tubes The capillary was then washed with distilled water dried and filled to the indicated level with perilymph which was subsequently analysed The amount of utricular endolymph which varied from 0 5 to 1 μl determined the size of the perilymph sample that was always available in larger quantities

LDH isoenzyme electrophoresis was performed according to the direc tions of Wieme (1965) The temperature during electrophoresis was kept at +12 C. One per cent Difco Special Agar Noble was made in the Veronal buffer of pH 8 4 and of ionic strength of 0 05 The scanning of the LDH patterns was made with Joyce Chromoscan (blue filter)

RESULTS

Protein analyses

Eighteen pairs of endolymph and perilymph samples were analysed for proteins by micro disc electrophoresis Only 3 endolymph samples were comparatively free of hemoglobin and their electrophoretic patterns might thus represent nearly true perilymph and endolymph protein constituents (Fig 2) In 15 analyses considerable hemoglobin contamination was found particularly in the endolymph pattern (Figs 3 and 4) this was demon strated also by using benzidine staining (Fig 5)

Comparison of perilymph and endolymph patterns did not seem to reveal qualitative differences and the hemoglobin contamination made any quantitative evaluation impractical A strong albumin band appeared in all analyses of both fluids The slowly migrating large molecular weight bands were comparatively weak in Fig 2, associated with low hemoglobin

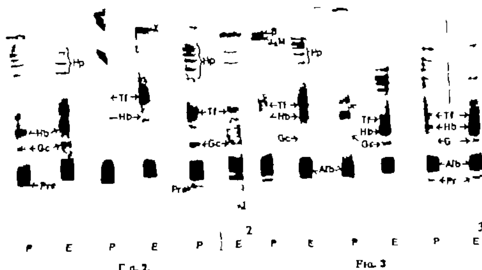


Fig. 2. Fig. 3

Fig. 2. Micro disc lectrophoresi f three pairs f cadaver perilymph and endolymph. Hemoglobi cont mi tion i small. *P* Perilymph *E*, endolymph *Pre* prealbumin (eak prealbumins re marked with black dots); *Alb* lbumi ; *Gc* gro p pecific protei *Hb* hemoglobi ; *Tf* transferrin *Hp*, haptoglobin ; α_2M α_2 macroglobulin; *β*, *β*-lipo-prot i ; X, rtefact. Amid Black stain.

Fig. 3. Sam Fig 2, but with moderat hemogl bi contamination.

content. If not masked by a strong albumin band, or if the total protein content was not very low a fast migrating prealbumin band appeared in all analyses. The same conditions naturally affect the slower migrating weaker prealbumin bands one such band, nevertheless, was seen in 6 perilymph and 4 endolymph samples.

LDH analyses

The gar electrophoretic analysis of LDH isoenzymes is a ... and sensitive method. However one of its pitfalls is that the ... differ according to the kind of agar batch used (Wieme, 196... LDH isoenzyme 5 is labile and cannot be revealed in certain ... re- ti ns. As already demonstrated by Wieme agarose is ... which LDH can be detected without further treatme... ndo- small amount f albumin in agar) As seen in Fig. ... rotein ll tinctly better resolution of LDH and LDH often

Anoth r f ctor which is very important ... the dis- lew is that particularly LDH and *LDH* ... r speci- torage at low temperature Fig. 7 sho ... −40 C deep freezer for periods of ... ot stable st rage results in disappearance of LDH ... tempera ing up to 3 months may leave only ... 34) found



FIG 1 Technique for taking endolymph samples An open, empty vestibule with intact utricl (l ft) The capillary pipet in place (middle) and the collapsed utricle, after removal f pipet (right)

the utricle the highest level of the endolymph in the capillary was marked with a clear-cut line The endolymph was blown out into a small amount of 40% sucrose solution mixed and applied into the gel tubes. The capillary was then washed with distilled water dried and filled to the indicated level with perilymph which was subsequently analysed The amount of utricular endolymph which varied from 0 5 to 1 μl determined the size of the perilymph sample that was always available in larger quantities

LDH isoenzyme electrophoresis was performed according to the directions of Wieme (1965) The temperature during electrophoresis was kept at + 12 C. One per cent Difco Special Agar Noble was made in the Veronal buffer of pH 8 4 and of ionic strength of 0 05 The scanning of the LDH patterns was made with Joyce Chromoscan (blue filter)

RESULTS

Protein analyses

Eighteen pairs of endolymph and perilymph samples were analysed for proteins by micro disc electrophoresis Only 3 endolymph samples were comparatively free of hemoglobin and their electrophoretic patterns might thus represent nearly true perilymph and endolymph protein constituents (Fig 2) In 15 analyses considerable hemoglobin contamination was found particularly in the endolymph pattern (Figs 3 and 4) this was demonstrated also by using benzidine staining (Fig 5)

Comparison of perilymph and endolymph patterns did not seem to reveal qualitative differences and the hemoglobin contamination made any quantitative evaluation impractical A strong albumin band appeared in all analyses of both fluids The slowly migrating large molecular weight bands were comparatively weak in Fig 2 associated with low hemoglobin



Fig. 2. Fig. 3.

Fig. 2. Micro disc electrophoresis of three pairs of endo- or perilymph and endolymph. Hemoglobin contamination (small. *P* Perilymph; *E*, endolymph. *Pre* prealbumin (weak prealbumin are marked with black dots). *Alb* albumin. *Gc* group specific proteins; *Hb* hemoglobin. *Tf* transferrin; *Hp*, haptoglobins; $\alpha_2 M$ α_2 macroglobulin; β, β-lipo-protein. X, artefact. Amido Black stain.

Fig. 3. Same as Fig. 2, but with moderate hemoglobin contamination.

content. If not masked by a strong albumin band or if the total protein content was not very low a fast migrating prealbumin band appeared in ll analyses. The same conditions naturally affect the slower migrating weaker prealbumin band one such band, nevertheless, was seen in 6 perilymph and 4 endolymph samples.

LDH analyses

The agar electrophoretic analysis of LDH isoenzymes is a convenient and sensitive method. However one of its pitfalls is that the results may differ according to the kind of agar batch used (Wieme 1963). Especially LDH isoenzyme 5 is labile and cannot be revealed in certain agar preparation. As already demonstrated by Wieme agarose is the only agar in which LDH can be detected without further treatment (incorporation of small amount of albumin in agar). As seen in Fig 6, agarose also produces ll tinctly better resolution of LDH and LDH_5.

Another factor which is very important from the practical point of view is that particularly LDH and LDH are inactivated by continued storage at low temperature. Fig. shows a series of samples stored in a −40 C deep freezer for periods of varying length. It is obvious that long storage results in disappearance of LDH and LDH and storage extending up to 3 months may leave only one band of LDH.



Fig. 4 Same as Fig 2, but with heavy hemoglobin contamination

Fig 5 Micro disc lectrophoresis of a pair of pe ilymph and end lymph. Benzidine stain *P* and *E* a few seconds ft th stain w s added E_1 sam endolymph ten minutes late th h moglobin band now showing strong staining At thi time the perilymph pattern had totally disappeared

Four pairs of samples, analysed as regards LDH pattern were subjected to quantitative scanning and in three of them the total count was bigger in the case of endolymph than of perilymph (Fig 8) while in one there was no essential difference between the two In both qualitative and quantitative analyses it appeared that the endolymph LDH pattern con

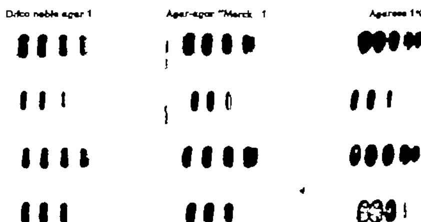


Fig 6 LDH pattern of perilymph mples in diff rent g preparati ns Resoluti f LDH 4 and 5 is best in ag rose

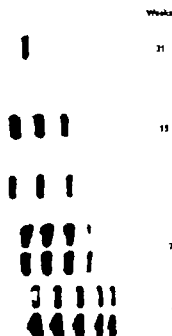


Fig. 7. LDH pattern of fl perilymph samples fter storage at −40°C from 5 t 31 weeks.

ists mainly of isoenzymes 1 2 and 3 and often no isoenzyme 5 while in perilymph the isoenzymes 4 and 5 seem to be distinctly stronger than in end lymph.

DISCUSSION

We have pointed out earlier (Paiva & Raunio 1966) that it is almost impossible to obtain a pure human perilymph live specimens are con taminated with blood or at least with erythrocytes while cadaver specimens contain di solved hemoglobin in particular The same applies to the endolymph specimen thi is clearly demonstrated in Figs. 3–5 in which in addition to the strong pure hemoglobin bands, hemoglobin is seen combined with the haptoglobin bands in considerable quantities. The haptoglobins apparently result from mixing of serum with the perilymph As pointed out by Beck & Holz (1965) pure cochlear fluids can apparently be obtained only by the freezing method, which obviously is not applicable to human material

From the three comparatively pure samples in Fig. 2 one may conclude that a strong albumin fraction is the main protein component in both perilymph and end lymph. In this tudy and earlier we ha e demonstrated the presence f one stronger and two weaker prealbumin bands in the perilymph However since the micromethod gives clearly poorer resolu

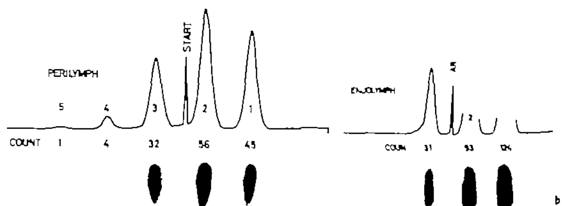


FIG 8 LDH isoenzymes f a perilymph–endolymph pair Quantitati scanning Total count p rilymph 134 endolymph 248

tion in this area than the macromethod the bands are not so distinct and the endolymph is not obtainable in quantities sufficient for macroanalyses from the utricle the evidence for the presence of the weaker bands is somewhat vague

In addition of some enzymes (LDH esterases, phosphatases) the human perilymph proteins thus apparently consist only of prealbumin and albumin, which are identical with those of serum and CSF and of two weak prealbumin bands which appear neither in serum nor in CSF Concerning the presence of albumin band our results are in agreement with those obtained by Kluyskens & Rabaey (agar electrophoresis, 1960) for rabbit perilymph, and by Beck & Holz (immunoelectrophoresis 1965) for guinea pig perilymph although the albumin band was astonishingly weak in the former study (their Fig 1 *b*)

It is interesting to note, that in one of the figures of Kluyskens and Rabaey (their Fig 3) a weak prealbumin peak is seen to appear after croton oil injection of the rabbit s soft palate That the prealbumin precipitates were not found by Beck and Holz in immunoelectrophoresis of frozen specimens may be due to the fact that prealbumin does not appear in normal guinea pig perilymph or it may be due to several technical factors As to the first possibility the evidence presented by Wrba & Schreiner (1961) and by Schreiner (1966) on rabbits for the passage of low molecular weight substances suggests a fluid transport via the nerve sheaths In our human material the perilymph—nerve sheath—brain path way was also thought to be the source for the prealbumin content and guinea pigs should make no exception

As to technical factors Beck and Holz used an entirely different method immunoelectrophoresis as such is not as sensitive as the disc method and

some weaker fractions not seen in the former may be readily disclosed in the latter For instance variation due to molecular size (haptoglobins) is poorly resolved by immunoelectrophoresis. Secondly if the antiserum used by Beck and Holz was undiluted, the prealbumin precipitates may be dissolved by excess of antibody and do not appear The dilution of anti serum should always be adjusted according to the protein concentration of the analyzed antigen. This factor comes to mind particularly when one looks at the CSF pattern (their Fig. 3) which shows no precipitate lines and is certainly not representative Also a high albumin concentration may appear as such a broad precipitate line as to mask out entirely the pre-albumin lines. Thirdly the duration of preparing the antiserum (4–5 weeks) of Beck and Holz may not have been sufficiently long for weak antigen In our experience several months or one year may be needed before a really good antiserum can be made Furthermore the pre-albumins present in rabbit perilymph may have specific antigenic determinants and could thus be revealed only by specific antiserum

In the main, however our results regarding as pure a perilymph as we coul l obtain agree well with those reported by Beck and Holz. Obviously the many high-molecular fractions previously (Chevance *et al.* 1960) con sidered as normal constituents of perilymph, or constituents of perilymph in Menière s disease (Kluyskens & Rabaey 1960 Fig 7) are only con taminants from the serum or blood and in cadaver specimens in partic ul r of dissolved hemoglobin. Fig. 5 showing analyses with benzidine staining appears very conclusive in this respect.

Our xperience with endolymph samples is still limited and apart from the three samples seen in Fig. 2 all contained so much hemoglobin as to exclude any possibility of determining endolymph specific proteins. Even these purest human utricular endolymph specimens hitherto examined by us, do not n tably differ from the perilymph specimens. If these findings are confirmed in our future studies, which are now being extended into the cochlear duct we must conclude that the non-specified globulin frac tion appearing in rabbit endolymph in Beck and Holz's series does not ppear in human endolymph By doing some conventional disc electro-ph retic runs, allowing good resolution of the low molecular weight pro-tein (anodic end) we also hope to obtain more information on the pre-albumin pattern

The present finding of the proteins of both the perilymph and endo-lymph also casts some doubt upon the earlier analyses of the total protein content of cochlear fluids. Particularly for perilymph the values often cited (70 100 mg % Rauch, 1964) may be too high and due to the dis-solved hemoglol in and some serum components present in cadaver speci mens.

Fig. 7 confirm Wieme (1960) claim that the LDH pattern is not stable when t red as frozen f r l nger periods. Even if stored at mild tempera tures, inactivation m y occur rapidly thus Kreutzer & Fennis (1964) found

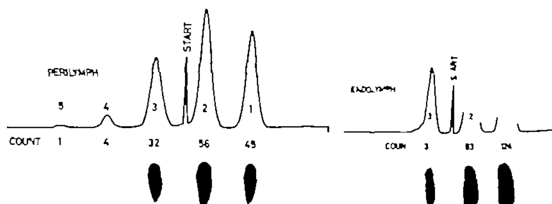


FIG 8 LDH isoenzymes of a perilymph–endolymph pair Quantitative scanning Total count: perilymph 134 endolymph 248

tion in this area than the macromethod the bands are not so distinct, and the endolymph is not obtainable in quantities sufficient for macroanalyses from the utricle the evidence for the presence of the weaker bands is somewhat vague

In addition of some enzymes (LDH esterases phosphatases) the human perilymph proteins thus apparently consist only of prealbumin and albumin, which are identical with those of serum and CSF and of two weak prealbumin bands which appear neither in serum nor in CSF Concerning the presence of albumin band our results are in agreement with those obtained by Kluyskens & Rabaey (agar electrophoresis, 1960) for rabbit perilymph and by Beck & Holz (immunoelectrophoresis 1965) for guinea pig perilymph although the albumin band was astonishingly weak in the former study (their Fig 1 *b*)

It is interesting to note that in one of the figures of Kluyskens and Rabaey (their Fig 3) a weak prealbumin peak is seen to appear after croton oil injection of the rabbit's soft palate That the prealbumin precipitates were not found by Beck and Holz in immunoelectrophoresis of frozen specimens may be due to the fact that prealbumin does not appear in normal guinea pig perilymph or it may be due to several technical factors As to the first possibility the evidence presented by Wrba & Schreiner (1961) and by Schreiner (1966) on rabbits for the passage of low molecular weight substances suggests a fluid transport via the nerve sheaths In our human material the perilymph—nerve sheath—brain path way was also thought to be the source for the prealbumin content and guinea pigs should make no exception

As to technical factors Beck and Holz used an entirely different method immunoelectrophoresis as such is not as sensitive as the disc method and

some weaker fractions not seen in the former may be readily disclosed in the latter For instance variation due to molecular size (haptoglobins) is poorly resolved by immunoelectrophoresis. Secondly if the antiserum used by Beck and Holz was undiluted, the prealbumin precipitates may be di solved by excess of antibody and do not appear The dilution of antiserum should always be adjusted according to the protein concentration of the analyzed antigen This factor comes to mind particularly when one looks at the CSF pattern (their Fig 3) which shows no precipitate lines and is certainly not representative Also a high albumin concentration may appear as such a broad precipitate line as to mask out entirely the prealbumin lines. Thirdly the duration of preparing the antiserum (4–5 weeks) of Beck and Holz may not have been sufficiently long for weak antigens In our experience several months or one year may be needed bef re a really good antiserum can be made Furthermore the pre-albumins present in rabbit perilymph may have specific antigenic determinants and could thus be revealed only by specific antiserum.

In the main however our results regarding as pure a perilymph as we could obtain agree well with those reported by Beck and Holz. Obviously the many high molecular fractions previously (Chevance *et al.* 1960) con sidered as normal constituents of perilymph, or constituents of perilymph in Menière disease (Kluyskens & Rabaey 1960 Fig. 7) are only contaminants from the serum or blood and in cadaver specimens in partic ular of dissolved hemoglobin Fig. 5 showing analyses with benzidine taining appears very conclusive in this respect.

Our experience with endolymph samples is still limited and, apart from the three samples seen in Fig. 2, all contained so much hemoglobin as to exclude any possibility of determining endolymph specific proteins. Even these purest human utricular endolymph specimens hitherto examined by us, do not notably differ from the perilymph specimens. If these findings are confirmed in our future studies, which are now being extended into the cochlear duct, we must conclude that the non-specified globulin frac tion appearing in rabbit endolymph in Beck and Holz's series does not appear in human endolymph By doing some conventional disc electrophoretic runs, allowing good resolution of the low molecular weight protein (anodic end) we also hope to obtain more information on the prealbumin pattern.

The present finding of the proteins of both the perilymph and endolymph also ca t some doubt upon the earlier analyses of the total protein cont nt of cochlear fluids. Particularly for perilymph the values often cited (0–100 mg Rauch, 1964) may be too high and due to the dissolved hemoglobin and some serum components present in cadaver speci mens.

Fig. confirms Wieme s (1966) claim that the LDH pattern is not stable when l red a frozen for longer periods. E en if stored at mild tempera tures, inactivation may occur rapidly thus Kreutzer & Fennis (1964) found

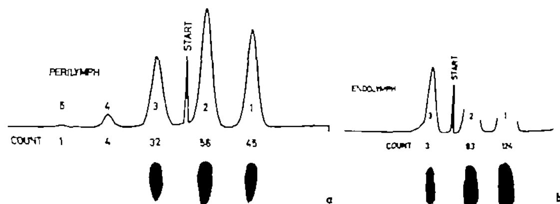


Fig 8 LDH isoenzymes f a perilymph–endolymph pair Quantitati e scanni g Total count perilymph 134 endolymph 248

tion in this area than the macromethod the bands are not so distinct and the endolymph is not obtainable in quantities sufficient for macro-analyses from the utricle the evidence for the presence of the weaker bands is somewhat vague

In addition of some enzymes (LDH esterases phosphatases) the human perilymph proteins thus apparently consist only of prealbumin and albumin, which are identical with those of serum and CSF and of two weak pre-albumin bands which appear neither in serum nor in CSF Concerning the presence of albumin band our results are in agreement with those obtained by Kluyskens & Rabaey (agar electrophoresis 1960) for rabbit perilymph and by Beck & Holz (immunoelectrophoresis 1965) for guinea pig perilymph although the albumin band was astonishingly weak in the former study (their Fig 1 *b*)

It is interesting to note that in one of the figures of Kluyskens and Rabaey (their Fig 3) a weak prealbumin peak is seen to appear after croton oil injection of the rabbit s soft palate That the prealbumin precipitates were not found by Beck and Holz in immunoelectrophoresis of frozen specimens may be due to the fact that prealbumin does not appear in normal guinea pig perilymph or it may be due to several technical factors As to the first possibility the evidence presented by Wrba & Schreiner (1961) and by Schreiner (1966) on rabbits for the passage of low molecular weight substances suggests a fluid transport via the nerve sheaths in our human material the perilymph—nerve sheath—brain path way was also thought to be the source for the prealbumin content and guinea pigs should make no exception

As to technical factors Beck and Holz used an entirely different method immunoelectrophoresis as such is not as sensitive as the disc method and

KAA AE, L and RAUNIO, V Ma uscript in preparation.
KAR YEER, IL H ad Fevets, W IL S 1964 Lactic dehydrogenase isoenzymes I blood. Cli Chim Acta, 9 44
PAL A, T d R io, V 1966 Disc electrophoretic studies of huma perilymph. Ann Otol (in press)
R LEM, S 1964 *Block mi d Hörorgans.* Einführung in Methoden und Ergebnisse G Thieme St ttgart
SCHNEI EM, L., 1964 Experiment lle Untersuch gen über die Bild ngsstätten nd den St ff mi sch d Perilymph. *Act Otolaryng* (Stockh.) S ppl. 212.
S errers, IL, 1966 Biochemical studies of the i er ear fl ids i the cat *A Otol.,* 7 45
ER II LE, H J 1962 Simplified method of demonstrati g lactic dehydrogenase isoenzymes in serum *Clin. Chim Act* 124
W ER, II. J 1964 *Agar gel el ctropho esis.* Elsevier Co
1964 Improved gar support f lectrophoresis f LDH isoenzymes. *Clin Chim* *A* 13 138.
W A, H d SCHREIVER, L., 1961 Z r Frag des Stoff usta sches zwischen den Perilymphe mes der Innenohren *Z Ges. Exp. Med.,* 134 261

T Palva, M.D Dept f Otolaryngology
O l U iversity Oul Finl nd

DISCUSSION

H F S huknecht The biochemical lteration of perilymph reflect inner ear d se se nd present characteristi pictures. These changes are already partly k wn for tosclerosis, Menière diseas d acoustic neurinoma Some time n the near fut re th n lysis of i ner ear fluid will become routi diagnosti technique for difficult diagnosti problems.

The le ated protein level in acoustic neurinoma are now well documented I w h used fluid analyses d agnostically for several difficult cases when other test were i conclusi

A you know there i contro ersy currently ragi g, particularly in the U S., as t whether otoscleros cause sensorin ural deaf ess. In this regard eral i estigators, including oursel es, first found n elevated protein in otosclerot ears. M re careful ttention t voiding contami ation with blood h w ver has revealed that the protein levels are nea normal in otosclerotic ears. M Pal present tion l idly demonstrates th importa ce f utilizing method f fluid collection which re free of fluid contamination

T Palva (Reply) I should lik t th k Mr Schuknecht for his kind discus on Cont min tion of the fl id really t the most important source f rror in rious alyses d u fortu ately it h s bee erlooked by most in estigators. A f r diagnosi by these micromethod becomes pos ibl I seem i the near fut re I m confid nt that proper prot in nd particularly enzyme analyses m y shed much new light n diagnostic questions. Very shortly w also wish t be able t det rmine d finit ly whi h source i respon ible for the perilymph d endolymph prealbumin n i albumin lthough they re the same immunologically their mobil ty in n lectric field may be lightly different and pro ide clue t whether serum or CSF i the origin f labyrinthine fluid proteins.

that storing at -10 C inactivates the enzyme completely in 2 days only However Fig 7 which shows LDH analyses from samples stored for varying periods at -40 C is certainly at variance with the latter statement the particularly labile LDH_4 band appears with considerable strength even after a storage of 5 to 7 weeks. Nevertheless, the samples analyzed for LDH pattern should obviously be kept at moderate temperatures only (+4 C, Wieme)

For LDH analyses the choice of the agar type is of importance and we *can confirm the experience of Wieme (1966) that agarose gives the best* results of LDH_4 and LDH_5 Our results so far based on only four endolymph perilymph comparisons suggest that the former is richer in total LDH than the latter (Fig 8) a finding recently arrived at also by Silverstein (1966) in cats On the other hand it seems that in perilymph the isoenzymes with slow mobility (4 and 5) are stronger than in endolymph whereas the fast isoenzymes (1 and 2) are more prominent in endolymph This finding is of considerable interest since the relative amounts of isoenzymes in perilymph thus resemble that of brain extract whereas the endolymph pattern of LDH isoenzymes resembles somewhat more that of serum or cerebrospinal fluid (Wieme 1965) The serum contamination does not interfere appreciably with LDH_4 and LDH_5 enzymograms since serum concentration in these isoenzymes is low and the red cells lack completely LDH_5 In further experiments, LDH isoenzyme electrophoresis will be performed as soon as possible after collecting of the sample and particular attention will be devoted to LDH_4 and LDH_5 patterns since, of the five isoenzymes, these two best characterize the fluids of the inner ear

ZUSAMMENFASSUNG

Es wird über die diskelektrophoretischen Analysen von 30 Perilymphen und utriculären Endolymphenproben berichtet Vermischung mit gelöstem Hämoglobin erschwert die Analysen in beiden Flüssigkeiten von vier beinahe ohne Hämoglobin erworbenen Proben scheinen die cochlearen Proteine aus Albuminen und aus zwei schwachen Präalbuminfraktionen zu bestehen Die LDH_4 und LDH_5 Isoenzyme sind in grösseren Konzentrationen in der Perilymphe als in der Endolymphe zu finden die totale Aktivität dagegen ist in der Endolymphe *grösser als in der Perilymphe* und beide zeigen grössere Aktivität als Serum oder Zerebrospinalflüssigkeit

REFERENCES

BECK, C., and HOLZ, E. 1965 Versuche und kritische Betrachtungen zu immunoelektrophoretischen Untersuchung der Innenohrflüssigkeiten *Arch Ohr Nas K hl kopfheilk* 184 411

CHEVANCE, L G GALLI, A and JEANMAIRE, J 1960 Immuno-electrophoretic study of human perilymph *Acta Ot laryng* (Stockh) 52 41

KLUYSKENS, P and RABAEY M 1960 Modification of the protein pattern of the perilymph in experimental conditions and in patients affected with Ménière's disease *Acta Ot laryng* (Stockh) 52 493

Kas ar, U nd Ra ao, A Ma script I preparati n.
Kristiess, H H, od F nm, W H. S 1964: Lactic dehydrogenase isoe zymes i blood. Clin. Chim. Acta, 9 44.
Pal a, T and R cwo, A 1966 Discelectrophoretic studies f human perilymph Ann Otol (In press)
R cn, S., 1964 Biochemi de Hörorgans. El führung I Methoden und Ergebnisse G Thieme Stuttgart.
Schreiner, L., 1966 Experiment lle Untersuch ngen über die Bild ngsstätten nd den Stoff st ech der Perilymph. Act Otolaryng (Stockh.) S ppl 212
Sil, cerrny, H., 1966 Biochemical studies f the i ner ea fl lds i the cat. Ann. Otol 75 48.
non Hess, H J 1962: Simplified method of d mo strating lactic dehydrogenase isoenzymes in serum. Clin. Chim. A t 7 124
Wieme, R J 1965 Agar gel electrophoresis. Elsevier Co.
— 1966 Improved aga support for lectrophoresis f LDH isoenzymes. Cli Chim Act 13, 138.
Wasa, H d Schneid ka, L., 1961 Z r Frag des Stoff st ssches zwischen de Perilymphrä men der I nenohren. Z. Ges. Exp. Med., 135 281

T Palva M.D Dept f Otolary gology
O i C iversity Oulu, Finland

DISCUSSION

H F Schuknecht The biochemical lterations of perilymph reflect in er ear disease and present characteristic plct res. These changes re already partly know for otosclerosis, Menière disease and coustic neurinoma. Some time in the ear future the an lysis f inner ea fluids will become routine diagnostic tech ique for difficult diagnosti problems.

The elevated prot in level in acoustic neurinoma re now well documented and w ha used fluid analyses diagnostically for several difficult cases when other test were inconclusi e

As you know there is a controversy curre tly raging, particula ly in the U S., as t whether otoscleros ca ses sensorineural deaf ess. In this regard several investigators, including ourselves, first found n elevated protein in otosclerotic ears. More careful attenti n t av iding contamination with blood, h wever has revealed that th prot in level re near normal in otosclerotic ears. Mr Pal presentatio vi idly demonstrates th importance of utilizing method f fluid collection which are free of fluid contamin tion

T Palva (Reply) I should like t thank Mr Schuknecht for his kind discussion Contamination of the fluids really is the most important source of error in rious analyses and n fortunat ly it ha been erlooked by most investigators. A f diagnosi by these micromethods becomes possible (seen in the near f ture I m confident th t proper prot i and particularly en yme analyses may shed much new light on diagnostic questions. Very shortly we also wish t be able t determine definitely whi h source i responsible fo th perilymph d e dolymph prealbumin and albumin although they are the same immunologically thei mobility in an electric field may be lightly different and provide lue i whether serum or CSF is the origin for labyrinthine fluid prot ins.

that storing at −10 C inactivates the enzyme completely in 2 days only However Fig 7 which shows LDH analyses from samples stored for varying periods at −40 C is certainly at variance with the latter statement the particularly labile LDH_4 band appears with considerable strength even after a storage of 5 to 7 weeks Nevertheless, the samples analyzed for LDH pattern should obviously be kept at moderate temperatures only (+4 C, Wieme)

For LDH analyses the choice of the agar type is of importance and we can confirm the experience of Wieme (1966) that agarose gives the best results of LDH_4 and LDH_5 Our results so far based on only four endolymph perilymph comparisons suggest that the former is richer in total LDH than the latter (Fig 8) a finding recently arrived at also by Silverstein (1966) in cats On the other hand it seems that in perilymph the isoenzymes with slow mobility (4 and 5) are stronger than in endolymph whereas the fast isoenzymes (1 and 2) are more prominent in endolymph. This finding is of considerable interest since the relative amounts of isoenzymes in perilymph thus resemble that of brain extract whereas the endolymph pattern of LDH isoenzymes resembles somewhat more that of serum or cerebrospinal fluid (Wieme 1965) The serum contamination does not interfere appreciably with LDH_4 and LDH_3 enzymograms since serum concentration in these isoenzymes is low and the red cells lack completely LDH_3 In further experiments LDH isoenzyme electrophoresis will be performed as soon as possible after collecting of the sample and particular attention will be devoted to LDH_4 and LDH_3 patterns since, of the five isoenzymes these two best characterize the fluids of the inner ear

ZUSAMMENFASSUNG

Es wird über die diskelektrophoretischen Analysen von 30 Perilymphen und utriculären Endolymphenproben berichtet Vermischung mit gelöstem Hämoglobin erschwert die Analysen in beiden Flüssigkeiten von vier beinahe ohne Hämoglobin erworbenen Proben scheinen die cochlearen Proteine aus Albuminen und aus zwei schwachen Präalbuminfraktionen zu bestehen Die LDH_4 und LDH_3 Isoenzyme sind in grösseren Konzentrationen in der Perilymphe als in der Endolymphe zu finden die totale Aktivität dagegen ist in der Endolymphe grösser als in der Perilymphe und beide zeigen grössere Aktivität als Serum oder Zerebrospinalflüssigkeit

REFERENCES

BECK, C., and HOLZ, E. 1965: Versuche u d kritische Betra htungen u Immu o-el ktrophoretisch n Unt rsu hung der I en hrflüs igkeit n *A h Oh Nas Kehl k pfh ilk* 184 411

CHEVANCE, L. G GALLI, A nd JEANM IN, J 1960: Immuno-electroph retic study f hum n perilymph *A ta Ot laryng* (Stockh.) 52 41

KLUYSKENS, P and RABAEY M 1960 Modificati n f the prot i pattern f the peri lymph in xperiment l co diti n nd in pati nt affected with Mé ière s dis se *Acta Otolaryng* (Stockh.) 52 493

Krater, U od Rat io, V Manuscript i preparation.
Kreutzer, H H., od F vin, W H. S., 1964 Lactic dehydrogenase isoenzymes in blood. *Clin. Chim. A ta, 9* 64
Pal a, T and R rso, V 1966 Discelectrophoretic studies f h man perilymph. *Ann Otol* (I press)
Ra ca, S., 1961 *Biochem des Hörorgans.* Einführung i Methoden und Ergebnisse G Thi me St ttgart.
Schreiner, L., 1964 Experimentell Untersuch ngen über di Bildungsstätten und den Stoff usta sch der Perilymph. *Act Otolaryng* (Stockh.) Suppl *212*
Sm nstrup, H., 1966 Biochemical studies of the i ner ear fl id in the cat. *Ann Otol* , 48.
van Hulm, H. J 1962 Simplified method f demonstrating lacti dehydrogenase isoenzymes i serum *Clin Chim. Acta, 7* 124
Wieme, R J 1965 *Agar gel lectrophoresis.* Elsevier Co.
— 1964 Improved agar pport f lectrophoresi of LDH isoenzymes. *Clin Chim Acta, 13*, 138.
Wirt, H and Schreiner, L., 1961 Zur Frag des St ff usta sches zwischen den Perilymphrä men der Innenohren. *Z Ges. Exp. Med* 135, 261

T Palva, M.D Dept f Otolaryngology
Oul U iversity Oul Finl nd

DISCUSSION

H F S huknecht The biochemical alterations of perilymph reflect inner ear disease and present haracteristi pictures. These hanges are already partly known for otosclerosis, Menière s disease and acousti neurinoma Some time i the near future the analy is of in er ear fl ids will become routin diagnostic technique for difficult diagnosti problems.

The elev ted protein levels in coustic neurinoma are n w well docu ented and we have used fluid analyses diagnostically for several difficult cases when ther test were incon lusive

As you know there i controversy currently raging, particularly in the U.S., as to whether otosclerosis causes sensorineural deafness. In this regard several investigators, including oursel es, first found an elevated protein in otosclerot ears. More careful attenti n t avoidi g co tamination with blood howe er has revealed that th protein level are near normal in otoscleroti ears. Mr Pal a presentation i idly demonstrates the importance of utilizing methods f fluid collection which are free f fluid contamination.

T Palva (Reply) I should like to thank M Schuknecht for his kind discussion Contami tio of the fluid really is the most important source of error in rious analyses and unf rtun tely it has been overlooked by most investigators. As f as diagnos by these micromethod becomes possible is seen in the near future I m confid t th t proper protein and particularly enzyme analyses may shed much ew light on diagnostic questions. Very shortly we lso wish t be able t determine def nitely which source is responsible for th perilymph d endolymph prealbumi and albumin lthough they are the same im mun logically th ir mobility in an electric field may be slightly different and pro d lue t whether serum or CSF is the origin for labyrinthine fluid proteins.

that storing at -10 C inactivates the enzyme completely in 2 days only However Fig 7 which shows LDH analyses from samples stored for varying periods at -40 C is certainly at variance with the latter statement the particularly labile LDH_4 band appears with considerable strength even after a storage of 5 to 7 weeks. Nevertheless, the samples analyzed for LDH pattern should obviously be kept at moderate temperatures only (+4 C, Wieme)

For LDH analyses the choice of the agar type is of importance, and we can confirm the experience of Wieme (1966) that agarose gives the best results of LDH_4 and LDH_5 Our results, so far based on only four endolymph perilymph comparisons suggest that the former is richer in total LDH than the latter (Fig 8) a finding recently arrived at also by Silverstein (1966) in cats On the other hand it seems that in perilymph the isoenzymes with slow mobility (4 and 5) are stronger than in endolymph whereas the fast isoenzymes (1 and 2) are more prominent in endolymph. This finding is of considerable interest since the relative amounts of isoenzymes in perilymph thus resemble that of brain extract whereas the endolymph pattern of LDH isoenzymes resembles somewhat more that of serum or cerebrospinal fluid (Wieme, 1965) The serum contamination does not interfere appreciably with LDH_4 and LDH_5 enzymograms since serum concentration in these isoenzymes is low and the red cells lack completely LDH_5 In further experiments LDH isoenzyme electrophoresis will be performed as soon as possible after collecting of the sample and particular attention will be devoted to LDH_4 and LDH_5 patterns since of the five isoenzymes, these two best characterize the fluids of the inner ear

ZUSAMMENFASSUNG

Es wird über die diskelektrophoretischen Analysen von 30 Perilymphen und utriculären Endolymphenproben berichtet Vermischung mit gelöstem Hämoglobin erschwert die Analysen in beiden Flüssigkeiten von vier beinahe ohne Hämoglobin erworbenen Proben scheinen die cochlearen Proteine aus Albuminen und aus zwei schwachen Präalbuminfraktionen zu bestehen Die LDH_4 und LDH_5 Isoenzyme sind in grösseren Konzentrationen in der Perilymphe als in der Endolymphe zu finden die totale Aktivität dagegen ist in der Endolymphe grösser als in der Perilymphe und beide zeigen grössere Aktivität als Serum oder Zerebrospinalflüssigkeit.

REFERENCES

Beck, C., and Holz, E., 1965 Versu he und kritisch Betrachtu gen zur Immu o-l ktroph retisch n Untersuchu g der Innen hrflü igk it n *Ar h Oh Nas K hl k pfh ilk* 184 411

Chevance, L G G lli, A nd Jeanmarie, J 1960 Immuno-electroph retic tudy f human perilymph *A t Ot laryng* (Stockh) 52 41

Kluyskens, P nd Ra ey M 1960 Modificati n of the protein pattern f the perilymph in experiment l onditi n nd in patient affected with Ménière disease *Acta Otolaryng* (Stockh.) 52 493



Fig. 1 Microphotograph (52) of part of basal and middle coil of one cochlea from male, ge 84 Deaf mut History f meningitis i early childhood. The perilymphatic spaces contai loose fibrous connecti tissue with spicules of new bone the tympanic scala The cochlea duct i dilated and the stria vascularis reduced t less than half of the normal extent. The organ f Corti, the spiral ganglion and the nerve fibres show extreme degeneration

respirat ry tract infection Two adult cases which seem to fit this category have recently been processed in our laboratory and will be reported in detail elsewhere

The case of maternal rubella deafness previously reported from this laboratory showed degenerative changes limited to the structures in the cochlear duct and the saccule (Lindsay *et al* 1954)

In the bilateral case of mumps deafness the degeneration was limited to the cochlear duct and its contained structures with a mild degree of degeneration of the spiral ganglion in the basal coil (Lindsay Davey & Ward, 1960) The case of morbilli (measles) showed subacute inflam matory changes in the cochlea saccule utricle and canals (Lindsay & Hemenway 1954) The adult cases associated with respiratory infection showed degeneration of a milder degree limited to the structures in the cochlear duct.

The histopathologic findings so far available represent the late healed stage f viral inner ear disease, with the exception of the one case in which

Acta oto-laryngologica 63 138–143 (1967)

VIRAL LABYRINTHITIS-HISTOPATHOLOGIC CHARACTERISTICS

J R LINDSAY

Chicago Ill U.S.A.

From the Otolaryngology Section Department of Surgery University of Chicago School of Medicine

The histopathologic evidence so far available from cases of known viral endolymphatic labyrinthine disease as well as from several cases in which the viral origin has been clinically indicated but not proven shows that the route of invasion has probably been by way of the blood stream. Examples have been demonstrated of inflammatory effects limited to the cochlea to the cochlea and saccule and also to the cochlea saccule utricle and canals. The findings indicate that the initial inflammatory reaction in this type of case has developed in the vascular bed with secondary changes in the endolymph and resulting progressive degeneration of receptor cells and supporting cells. Partial degeneration of nerve elements has been found in areas corresponding to total loss of Corti s organ

The histopathologic characteristics of inner ear infection of a known viral origin have been observed in relatively few instances to date The possible routes by which a virus may gain entry to the inner ear include the middle ear the meninges and the bloodstream Direct invasion of the inner ear from a middle ear viral infection has been indicated clinically in some instances but histopathologic proof has not yet been available

An example of probable meningogenic invasion of the perilymphatic system by the measles (morbilli) virus has been reported by Nager (1907) The findings were similar to some which have been observed as a complication of bacterial meningitis (Fig 1)

The perilymphatic spaces contained fibrous tissue and new bone with degenerative changes in the neural elements dilatation of the cochlear duct and degenerative changes in the stria vascularis and Corti s organ.

The third route of invasion of the inner ear by a virus evidently occurs by way of the bloodstream

The histopathologic evidence for this includes observations in cases of deafness due to the viruses of rubella morbilli (measles) and mumps. It also includes deafness of probable viral origin associated with upper

Th hist pathologi l tudi described in thi paper w re pported in part by gra t from Th Central Bureau of Research of Th Am rica Otolog l Society Inc Public Health S rvice Research Grant NB03358 and Th Deafnes Research F u d ti n

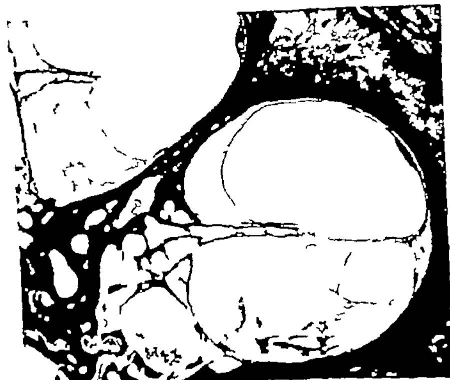


Fig. 1 Microphotograph (42) of part of basal and middle coils of one cochlea from male ag 84 Deaf mut History f meningitis i early childhood. The perilymphatic spaces contain loose fibrous connectiv tissu with picules of new bon in the tympa ic scala. The cochlear duct i dil ted and the stria ascul ri reduced to less tha half f the normal extent. The organ of Corti, the piral ganglio nd the nerv fibres how extreme degeneration

respiratory tract infection. Two adult cases which seem to fit this category have recently been processed in our laboratory and will be reported in detail elsewhere.

The case of maternal rubella deafness previously reported from this laboratory showed degenerative changes limited to the structures in the cochlear duct and the saccule (Lindsay *et al* 1954)

In the bilateral case of mumps deafness the degeneration was limited to the cochlear duct and its contained structures with a mild degree of degeneration of the spiral ganglion in the basal coil (Lindsay Davey & Ward 1960) The case of morbilli (measles) showed subacute inflammatory changes in the cochlea saccule, utricle and canals (Lindsay & Hemenway 1964) The adult cases associated with respiratory infection showed degeneration of a milder degree limited to the structures in the cochlear duct

The histopathologic findings so far available represent the late healed stage of viral inner ear disease, with the excepti n of the one case in which

Acta oto-laryngologica 63 138–143 (1967)

VIRAL LABYRINTHITIS-HISTOPATHOLOGIC CHARACTERISTICS

J R LINDSAY
Chicago Ill U.S.A

From the Otolaryngology Section Department of Surgery
University of Chicago School of Medicine

The histopathologic evidence so far available from cases of known viral endolymphatic labyrinthine disease as well as from several cases in which the viral origin has been clinically indicated but not proven shows that the route of invasion has probably been by way of the blood stream Examples have been demonstrated of inflammatory effects limited to the cochlea to the cochlea and saccule and also to the cochlea, saccule utricle and canals The findings indicate that the initial inflammatory reaction in this type of case has developed in the vascular bed with secondary changes in the endolymph and resulting progressive degeneration of receptor cells and supporting cells. Partial degeneration of nerve elements has been found in areas corresponding to total loss of Corti s organ

The histopathologic characteristics of inner ear infection of a known viral origin have been observed in relatively few instances to date The possible routes by which a virus may gain entry to the inner ear include the middle ear the meninges and the bloodstream Direct invasion of the inner ear from a middle ear viral infection has been indicated clinically in some instances but histopathologic proof has not yet been available

An example of probable meningogenic invasion of the perilymphatic system by the measles (morbilli) virus has been reported by Nager (1907) The findings were similar to some which have been observed as a complication of bacterial meningitis (Fig 1)

The perilymphatic spaces contained fibrous tissue and new bone with degenerative changes in the neural elements, dilatation of the cochlear duct and degenerative changes in the stria vascularis and Corti s organ

The third route of invasion of the inner ear by a virus evidently occurs by way of the bloodstream

The histopathologic evidence for this includes observations in cases of deafness due to the viruses of rubella morbilli (measles) and mumps It also includes deafness of probable viral origin associated with upper

Th hist path logical studies described in thi paper were upported i part by grant from Th Central Bureau f Rese rch f Th American Otolog l Society In Public Health Service Research Grant NB03338 nd Th Deaf ess R rch F undati n

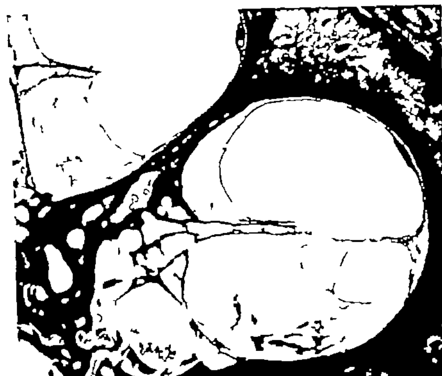


Fig. 1 Microphotograph (52) of part of basal and middle coils of ne cochlea from male, g 84 Deaf mut Hi tory of meningiti i early childhood The perilymphatic spaces contai loose fibrou connectiv tissue with spicules f new bone in the tympanic scala The cochl duct is dilated and the stria vascularis reduced t less tha half f the ormal extent. The org f Corti, the piral ga glion and the nerv fibres show extreme degeneration.

respiratory tract infection Two adult cases which seem to fit this category have recently been processed in our laboratory and will be reported in detail elsewhere

The case of maternal rubella deafness previously reported from this laboratory showed degenerative changes limited to the structures in the cochlear duct and the saccule (Lindsay *et al* 1954)

In the bilateral case of mumps deafness the degeneration was limited to the cochlear duct and its contained structures with a mild degree of degeneration of the spiral ganglion in the basal coil (Lindsay Davey & W rd, 1960) The case of morbilli (measles) showed subacute inflam matory changes in the cochlea saccule, utricle and canals (Lindsay & Hemenway 1964) The adult cases associated with respiratory infection howed degeneration of a milder degree limited to the structures in the cochlear duct

Th histopathologic findings so far available represent the late healed stage f viral inner ear disease with the exception of the one case in which

Acta oto-laryngologica 63 134–143 (1967)

VIRAL LABYRINTHITIS-HISTOPATHOLOGIC CHARACTERISTICS

J R LINDSAY
Chicago Ill., U.S.A

*From the Otolaryngology Section Department of Surgery
University of Chicago School of Medicine*

The histopathologic evidence so far available from cases of known viral endolymphatic labyrinthine disease as well as from several cases in which the viral origin has been clinically indicated but not proven shows that the route of invasion has probably been by way of the blood stream Examples have been demonstrated of inflammatory effects limited to the cochlea to the cochlea and saccule and also to the cochlea saccule utricle and canals The findings indicate that the initial inflammatory reaction in this type of case has developed in the vascular bed with secondary changes in the endolymph and resulting progressive degeneration of receptor cells and supporting cells. Partial degeneration of nerve elements has been found in areas corresponding to total loss of Corti's organ

The histopathologic characteristics of inner ear infection of a known viral origin have been observed in relatively few instances to date The possible routes by which a virus may gain entry to the inner ear include the middle ear the meninges and the bloodstream Direct invasion of the inner ear from a middle ear viral infection has been indicated clinically in some instances but histopathologic proof has not yet been available

An example of probable meningogenic invasion of the perilymphatic system by the measles (morbilli) virus has been reported by Nager (1907) The findings were similar to some which have been observed as a complication of bacterial meningitis (Fig 1)

The perilymphatic spaces contained fibrous tissue and new bone with degenerative changes in the neural elements dilatation of the cochlear duct and degenerative changes in the stria vascularis and Corti's organ

The third route of invasion of the inner ear by a virus evidently occurs by way of the bloodstream

The histopathologic evidence for this includes observations in cases of deafness due to the viruses of rubella morbilli (measles) and mumps. It also includes deafness of probable viral origin associated with upper

The histopathological studies described in this paper were supported in part by grant from The Central Bureau of Research of The American Otological Society Inc Public Health Service Research Grant NB03358 and The Deafness Research Foundation

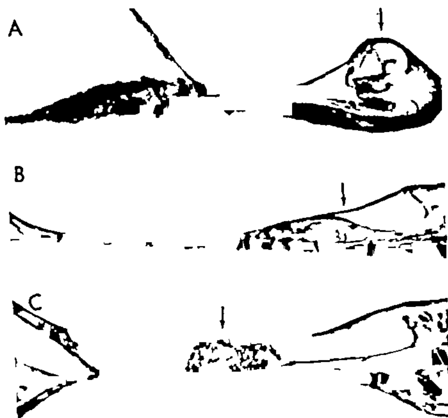


Fig. 2. Composite microphotograph from one ear of case of bilateral deafness due to mumps. The degeneration of the organ of Corti and the rolled-up and displaced tectorial membrane enveloped by layer of cells (arrow) is shown in the apical coil (*A*) the middle coil (*B*) and the basal coil (*C*)

The end lymph presented an abnormal affinity for the stain and contained free-floating inflammatory cells.

Degeneration of the hair cells appeared to be secondary to the inflammatory reaction evident in the areas of main vascular supply

The evidence provided by this case supports the interpretation that the virus had entered by way of the bloodstream It provides support to the interpretation expressed in previous reports of degenerative atrophic changes due to maternal rubella by Nager (1952) and Lindsay *et al* (1954) that the infection through its action on the stria vascularis had produced changes in the endolymph and degenerative changes in the receptor organs in the cochlea and saccule

The variation in the appearance of structures in the cochlear duct in the healed state caused by rubella could be related to the period of development at the time of infection The degenerative changes due to the mumps virus (Fig. 3) (Lindsay Davey & Ward, 1960) also represented



Fig 2. Microph tograph f a secti n of th tria v scular of an inf t with m asles (mo billi) of four months durati n how g ubacute flammat ry reacti with scape f cells into the cochlea duct

the inflammatory reaction caused by the measles virus was still in the subacute stage

This case illustrated the inflammatory reaction to be most evident in the stria vascularis (Fig 2) along the sides and base of the crista ampullaris of the horizontal canal and in the lumen of the utricle into which two small excrescences of inflammatory cells or granulomas projected

cochlearis, in zwei nur im Ductus cochlearis und Sacculus, in zwei im Ductus cochlearis, Sacculus, Utriculus und Bogengänge zu finden. In allen acht Ohren scheint der Weg der Infektion der Blutstrom gewesen zu sein. Die Stria vascularis war die empfindlichste Stelle in Beziehung auf Virus erzeugte Entzündung.

REFERENCES

Hart, C. W. and Naunton, R. F. 1964. The ototoxicity of chloroquine phosphat. Arch. Otolaryng. (Chic.), 80, 407.

Lindsay, J. R., Caruthers, D. Hemenway, M. and Harrison, W. 1954. Inner ear pathology in children following maternal rubella. Ann. Otol. 62, 461.

Lindsay, J. R., Davey, P. R., and Ward, P. H. 1960. Inner ear pathology in deafness due to mumps. Ann. Otol. 69, 918.

Lindsay, J. R., and Hemenway, W. G. 1954. Inner ear pathology due to measles. Ann. Otol. 63, 754.

Nager, F. R. 1907. Beiträge zur Histologie der erworbenen Taubstummheit. Z. Ohrenheilk. 54, 217.

— 1952. Histologische Ohruntersuchungen bei Kindern nach mütterlicher Rubella. Pract. Oto-rhino-laryng. (Basel) 14, 25.

Schuknecht, H. F., Benitez, J., Beekhuis, J., Igarashi, M., Singleton, G. and Rüedi, L., 1962. Pathology of sudden deafness. Laryngoscope 72, 1142.

The Otolaryngology Section, Dept. of Surgery
University of Chicago, School of Medicine
Chicago, Ill. 60637 USA

DISCUSSION

E. Hallinger. Hallinger was much impressed by the beautiful slides demonstrated by Mr. Lindsay. I should like to ask a question. Mr. Lindsay showed us the similarities in these virus infections. Some years ago I heard a paper of the well-known anatomist Töndury of Zürich. He did excellent research work in rubella and he found that as well in the ear, in the eye and the heart the primary lesion was always in the vessels. Can Mr. Lindsay tell us something about the vessels? Is it not possible to explain this similarity by the same lesion in the same vessels?

J. R. Lindsay (Reply). The findings in all cases so far examined, except one represent the late healed stage of the pathologic process. In the one case showing inflammatory response in the subacute stage following measles (Morbilli) the inflammatory reaction in the stria vascularis of the apical coil showed a more advanced and active stage of destruction than the corresponding region of Corti's organ, suggesting that the primary site of inflammation in the cochlea had been the stria vascularis.

the healed stage of the inflammatory process and were limited in this case to the cochlea Degeneration was progressively greater from the apex to the base with complete collapse of Reissner s membrane and degeneration of Corti s organ and the stria vascularis in the middle and basal coils along with a minor degree of degeneration of the spiral ganglion in that region

Recently the temporal bones from two cases of unilateral deafness, each apparently a complication of a respiratory tract infection have been processed in this laboratory (to be published) In each case the onset of deafness was sudden and moderate in degree but increased progressively to profound deafness within several weeks

The histopathological findings appear to be consistent with but of a lesser degree than those in which a viral origin was definite The findings seem to correspond to certain of the cases reported recently by Schuknecht *et al* (1962)

One case showed degeneration of the stria vascularis and partial collapse of Reissner s membrane in the basal coil The tectorial membrane was retracted into an irregular mass and covered by a cellular layer in the basal and middle coils and the hair cells partly degenerated. The second case showed the degenerative changes to be of lesser degree and most evident in the tectorial membrane which was retracted and in certain areas globular in shape covered by a single layer of cells and lying on the limbus

In contrast to meningogenic labyrinthitis due to measles reported by Nager (1907) as well as to otogenic or meningogenic bacterial labyrinthitis none of the cases of viremic endolymphatic labyrinthitis showed hydrops of the cochlear duct They did not show evidence of inflammatory changes in the perilymphatic system nor did they show the extensive degeneration of the spiral ganglion and nerve fibres common to bacterial labyrinthitis.

The degeneration observed as a result of maternal ingestion of an otoxic drug, chloroquine phosphate throughout the pregnancy also presents a clear contrast to that caused by viral infection (clinical history reported (Hart & Naunton 1964) and histopathology to be reported later) The degeneration in this case was limited to Corti s organ and the spiral ganglion and nerve fibres The stria vascularis tectorial membrane, saccule and lumen of the cochlear duct remained normal

ZUSAMMENFASSUNG

Die histopathologischen Befunde in acht Ohren mit Innenohr Komplikationen sind dargestellt Sechs Ohren (drei Fälle) waren von bestätigter Viruserkrankung erzeugt (Rubella Mumps, Masern) Zwei sind wahrscheinlich von Katarrhvirus erzeugt Ein Fall (zwei Ohren) zeigte die Entzündung in dem subakuten Grad die anderen zeigten den geheilten Zustand In allen acht Ohren waren die pathologischen Befunde nur im endolymphatischen System, in vier nur im Ductus

cochlearis, in zwei nur im Ductus cochlearis und Sacculus, in zwei im D ctus cochlearis, Sacculus, Utriculus und Bogengange zu finden In allen acht Ohren scheint der Weg der Infektion der Blutstrom gewesen zu sein. Die Stria vasculari war die empfindlichste Stelle in Beziehung auf Virus erzeugt Entzündung.

REFERENCES

Hart C. W nd N craton, R. F 1964 The ototoxicity of chloroquine phosphat Arch. Otolaryng (Chic.) 80 407

Lindsay J R., Carr thers, D Harrison, M., nd Hemenw W 1954: Inner ea pathology in hildren f llowing maternal rubella. Ann. Otol 62, 461

Lindsay J R., D ey P R., nd W rd, P H 1960 Inner ear pathology in deafness due t mumps. Ann Otol 69 918.

Lindsay J R nd H menw y W G 1964 Inner ea pathology du t measles. An Otol 83, 754

Mader, F R., 1907 Beitrāg zur Histologie der erworbenen T btummheit Z. Ohre k H. 54 217

— 1932 Histologische Ohruntersuchungen bei Ki dern h mütterlicher R bella. Pract Ot Rinolaryng (Basel) 14 25.

Sch k eckt H. F Benitez, J Beekhuis, J Igarashi, M Singleton G and Rüedi, L., 1962: Pathology of sudden deaf ess. Laryngoscope 72 1142.

The Otolaryngology Section Dept f Surgery
University of Chicago School of Medicine
Chicago, Ill 60637 U.S.A

DISCUSSION

E Hui inga Huizinga wa much impressed by th beautif l slides demonstrated by Mr Lindsay I should like to sk a question Mr Li dsay showed us th similarities in these irus infections. Some years ago I heard paper of the w ll-known anat mist Tö duri of Zürich. H did excellent research work in rubella d he found that as well in the ea in the eye and the heart the p imary lesion was always in the vessels. Can Mr Li dsay tell us something about the vessels? Is it ot possible to e plain this similarity by the same lesion in the sam vessels?

J R Lindsay (Reply): The findings in ll cases so far examined except ne represe t the lat healed stage of the path logic process. In th one case showing inflammatory response in the subacut stage f llowing measles (Morbilli) the inflammatory reaction in the stria vascularis f the apical coil showed a more dvanced and ctive stage f destruction than the corresponding region f Corti' organ suggesting that the primary site of inflammation in the cochlea had been the st ia ascularis.

Acta oto-laryngologica 63 144–148 (1967)

ANOMALIES MORPHOLOGIQUES DES CHROMOSOMES DE LA 16e PAIRE ET APPAREIL AUDITIF

R Grimaud Mme S Gilgenkrantz et P Bemol
Nancy France

Centre de Transfusion sanguine de Nancy (Dir Pr Streiff) et Clinique Oto-Rhino-Laryngologique (Dir Pr Grimaud) Faculté de Médecine de Nancy

A l'heure ou les oto rhino-laryngologistes commencent à s intéresser aux altérations chromosomiques, les auteurs, au cours d une étude cytogénétique systématique dans une population de sourds, ont constaté des inégalités de taille des chromosomes de la 16e paire Le problème du rapport entre ces anomalies et certaines atteintes auriculaires peut se poser

Les lésions auditives par aberrations chromosomales sont encore très mal connues et a priori semblent relativement rares.

Quelques syndromes avec atteinte auditive ont cependant été décrits, notamment le syndrome de Patau avec modification des chromosomes 13–15 et le syndrome d Edwards présentant une trisomie 18

Nous avons voulu rechercher si dans l importante population que compte l Institution des sourds muets de La Malgrange il existait des caryotypes anormaux

Nous avons éliminé de notre étude

— les sourds acquis (Méningite tuberculeuse, Streptomycine etc.)
— les sourds dont l origine de l infirmité est connue (Rubéole de la mère consanguinité, etc)
— les sourds atteints d autres altérations, malformations, n'intéressant pas l oreille pour ne retenir que les surdités apparemment cryptogénétiques

Nous avons pratiqué les caryotypes de 34 enfants et nous n avons trouvé que deux enfants dont le caryotype était anormal mais, chose curieuse dans les deux cas l anomalie intéressait seulement la seizième paire

ÉTUDE CYTOGÉNÉTIQUE

A) *Matériel et méthode*

Chaque malade a fait l objet d une étude cytogénétique avec établissement du caryotype à partir de culture de leucocytes selon la technique de Moorhead ou la microméthode de Turpin et Lejeune

Ces méthodes présentent l avantage de n être pas traumatisantes pour le malade puisqu'il suffit d une simple prise de sang à la veine ou au bout du doigt pour les jeunes enfants

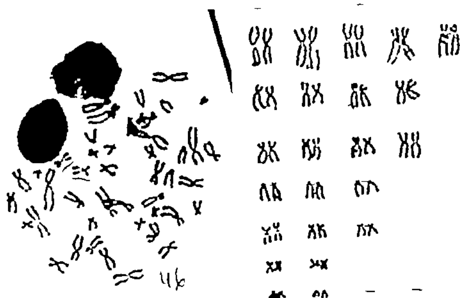


FIG. 1

En tenant compte du nombre des leucocytes, le plasma les contenant est dilué avec un milieu nutritif (milieu 199 de Parker) dans les proportions de 30% de plasma pour 70% de milieu On y ajoute de la Phytohémag glutinine qui favorise l apparition de mitoses, et le mélange est placé à l étuve à 37 pendant 48 heures à 3 jours. A ce moment, où l activité mitotique est supposée importante, on introduit 0 1 ml de colchicine à 0 4% par ml de milieu de culture ce qui a pour effet de bloquer les mitoses en métaphase

La technique proprement dite est alors entreprise, dont nous rappellerons brièvement les principales phases le choc hypotonique tout d abord disperse les chromosomes dans la cellule, rendant ainsi leur numération plus facile On pratique ensuite la fixation au liquide de Carnoy et l étalement sur l mes. La coloration au Bleu de Unna est précédée d une hydrolyse qui supprime les cytoplasmes cellulaires, rendant ainsi plus lisibles les mitoses.

Pour chaque malade une vingtaine de mitoses est photographiée et numérée Quatre ou cinq d'entre elles sont établies en caryotype S'il existe une anomalie les investigations sont poursuivies.

B) *Résultats*

Parmi les 34 sujets ainsi étudiés du point de vue cytogénétique, deux seulement furent trouvés porteurs d'une anomalie. Tous les autres n ont dans leur caryotype aucune aberration numérique ni morphologique.

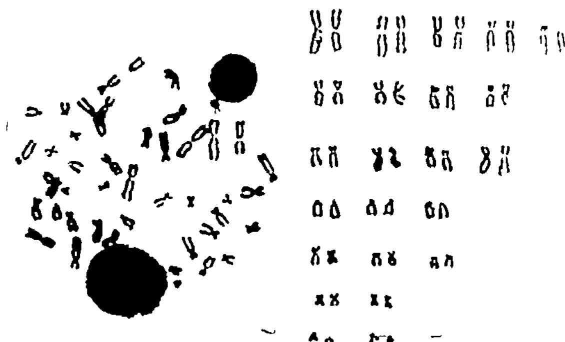


FIG. 2.

Dans les deux cas anormaux il est intéressant de noter que l anomalie est identique inégalité de la 16e paire entraînant une difficulté d appariement

1er cas M A *Marianne*

Ce cas concerne une fillette actuellement âgée de 6 ans ½, qui ne répond aux tests auditifs qu à 90 decibels Elle est née de parents normaux, non consanguins et hormis la coqueluche et la rougeole, n a jamais été malade. Elle ne présente aucune malformation.

Dans ce cas, l anomalie caryotypique est observée sur toutes les mitoses. L un des chromosomes de la 16e paire est normal alors que l autre est plus grand avec position plus distale du centromère (Fig 1)

Les mensurations ont donné les résultats suivants alors que le chromosome normal correspond à 2 90 du génome haploïde neutre le chromosome anormal a une taille proche de 4 % ce qui correspond presque à la taille de la douzième paire et à une augmentation de 1/5 environ Les mensurations montrent que le centromère se situe aux alentours de 0 30 au lieu de 0 40

Le caryotype des parents fut alors pratiqué Celui du père est normal par contre nous avons retrouvé la même anomalie au niveau de la 16e paire dans le caryotype de la mère qui est par ailleurs phénotypiquement normale

2e cas DI *Sylvie*

Il s'agit d'une fillette issue de parents normaux, sans antécédents personnels particuliers, la quatrième d'une fratrie de cinq enfants, dont l'un est mort né les autres bien portants.

Cette enfant qui est née à terme n'a jamais été malade présente une malformation de l'oreille gauche avec presence d'un appendice auriculaire. Son coefficient intellectuel est de 60% et les différents tests pratiqués en cabine insonore permettent d'évaluer le déficit auditif à 70 decibels environ.

Dans ce second cas, la même anomalie (Fig 2) est observée, mais toutefois les mensurations montrent que l'augmentation de taille est moins importante et dans certaines mitoses, l'inégalité est peu visible. Le centromère est toujours moins médian.

L'ensemble de la famille, c'est-à-dire les parents et les cinq frères et sœurs furent alors étudiés du point de vue cytogénétique. La même anomalie fut retrouvée chez la mère, quatre frères et une sœur de la malade, alors que leur phénotype est entièrement normal. Seuls, le père et un frère ne sont porteurs d'aucune anomalie caryotypique.

DISCUSSION

Dans cette étude cytogénétique portant sur 34 sourds-muets, plusieurs points peuvent être discutés. La plupart des cas étudiés possèdent un caryotype normal ceci n'étant pas surprenant puisqu'on sait que bon nombre de surdi-mutités sont imputables à une tare génétique invisible dans la morphologie du chromosome

Nous avons été frappés par le fait que les deux anomalies qu'il nous a été donné d'observer soient identiques. Peut-on de ce fait conclure à un rôle joué par le chromosome 16 dans les surdi-mutités Y a-t-il seulement relation entre cette anomalie chromosomique et la symptomatologie

Plusieurs arguments vont à l'encontre de cette hypothèse

— Tout d'abord, dans les familles étudiées, non seulement les malades, mais encore des sujets d nt le phénotype est normal présentent cette anomalie

— D'autre part il arrive fréquemment que la 16e paire présente des variation morphologiques, même chez des individus normaux et il existe assez souvent des difficultés d'appariement Toutefois les variations sont en général plus discrètes et pour notre part nous n'avons jamais observé de variation de taille aussi importante

Il est possible que les sujets phénotypiquement normaux présentent à la fois l'anom lie de la 16e paire et une délétion partielle d'un autre chromosome que nou n'aurions pas su mettre en évidence Il y aurait alors translocation balancée t ndis que chez les sujets cliniquement anormaux, du matériel génétique existerait à l'état trisomique

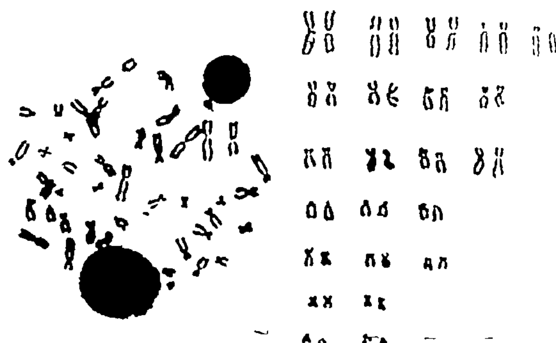


Fig 2.

Dans les deux cas anormaux, il est intéressant de noter que l anomalie est identique inégalité de la 16ᵉ paire entraînant une difficulté d appariement.

1ᵉʳ cas N 4 Marianne

Ce cas concerne une fillette actuellement âgée de 6 ans ½, qui ne répond aux tests auditifs qu à 90 decibels Elle est née de parents normaux non consanguins et hormis la coqueluche et la rougeole, n a jamais été malade Elle ne présente aucune malformation.

Dans ce cas, l anomalie caryotypique est observée sur toutes les mitoses. L un des chromosomes de la 16 paire est normal alors que l autre est plus grand avec position plus distale du centromère (Fig 1)

Les mensurations ont donné les résultats suivants alors que le chromosome normal correspond à 2 90 du génome haploïde neutre le chromosome anormal a une taille proche de 4 % ce qui correspond presque à la taille de la douzième paire et à une augmentation de 1/5 environ Les mensurations montrent que le centromère se situe aux alentours de 0 30 au lieu de 0 40

Le caryotype des parents fut alors pratiqué Celui du père est normal par contre nous avons retrouvé la même anomalie au niveau de la 16ᵉ paire dans le caryotype de la mère qui est par ailleurs phénotypiquement normale

2e cas DI Sylvie

Il s'agit d'une fillette issue de parents normaux, sans antécédents personnels particuliers, la quatrième d'une fratrie de cinq enfants, dont l'un est mort né, les autres bien portants.

Cette enfant qui est née à terme, n'a jamais été malade, présente une malformation de l'oreille gauche avec presence d'un appendice auriculaire. Son coefficient intellectuel est de 50% et les différents tests pratiqués en cabine insonore permettent d'évaluer le déficit auditif à 70 decibels environ

Dans ce second cas, la même anomalie (Fig. 2) est observée, mais toutefois les mensurations montrent que l'augmentation de taille est moins importante et dans certaines mitoses, l'inégalité est peu visible. Le centromère est toujours moins médian.

L'ensemble de la famille, c'est-à-dire les parents et les cinq frères et sœurs furent alors étudiés du point de vue cytogénétique. La même anomalie fut retrouvée chez la mère, quatre frères et une sœur de la malade alors que leur phénotype est entièrement normal. Seuls, le père et un frère ne sont porteurs d'aucune anomalie caryotypique.

DISCUSSION

Dans cette étude cytogénétique portant sur 34 sourds-muets, plusieurs points peuvent être discutés. La plupart des cas étudiés possèdent un caryotype normal, ceci n'étant pas surprenant puisqu'on sait que bon nombre de surdi-mutités sont imputables à une tare génétique invisible dans la morphologie du chromosome.

Nous avons été frappé par le fait que les deux anomalies qu'il nous a été donné d'observer soient identiques. Peut-on de ce fait conclure à un rôle joué par le chromosome 16 dans les surdi-mutités ? Y a-t-il seulement relation entre cette anomalie chromosomique et la symptomatologie ?

Plusieurs arguments vont à l'encontre de cette hypothèse

— Tout d'abord, dans les familles étudiées, non seulement les malades, mais encore des sujets dont le phénotype est normal présentent cette anomalie

— D'autre part, il arrive fréquemment que la 16e paire présente des variations morphologiques, même chez des individus normaux et il existe assez souvent des difficultés d'appariement. Toutefois les variations sont en général plus discrètes et pour notre part nous n'avons jamais observé de variation de taille aussi importante

Il est possible que les sujets phénotypiquement normaux présentent à la fois l'anomalie de la 16e paire et une délétion partielle d'un autre chromosome que nous n'aurions pas su mettre en évidence Il y aurait alors translocation bal ncée tandis que chez les sujets cliniquement anormaux, du matériel génétique existerait à l'état trisomique

Cependant il ne s agit là que d hypotheses et dans l état actuel nous considérons qu il serait présomptueux de vouloir conclure définitivement. Nous souhaitons seulement que d autres travaux soient entrepris afin de déterminer la part des aberrations chromosomiques dans les surdi mutités.

SUMMARY

Today when otologists are beginning to concern themselves with chromosomic alterations, the authors after a systematic research on cyto-genetic impairments among deaf persons, have discovered differences in size among the chromosomes *of the 16th pair This discovery is liable to bring up the problem of the rela* tionship between the recorded anomalies and particular types of auricular disturbance

ZUSAMMENFASSUNG

Heute wo man sich auch auf dem Gebiete der H.N O mit den Veränderungen der Chromosome beschäftigt sind bei systematischen zytogenetischen Unter suchungen einer Gruppe Taubstummer von den Autoren Grössenunterschiede des 16ten Paares der Chromosome entdeckt worden Die Frage der Korrelation dieser Missbildungen mit gewissen Hörstörungen wird erörtert

R Grim ud M.D Clinique O.R.L., La Faculté de Médecin de Nancy
Nancy France

Acta oto-laryngologica 63, 148–182 (1967)

MODIFICATIONS DES STIMULATIONS ACOUSTIQUES COMPLEXES ENREGISTRÉS PAR LE PMC

F Brunetti R. Hahn G. Vozza, O Schindler et F Ferrero
Torino Italie

Cli ique Oto-Rhino-Laryngologiqu (Dir Prof F Brunetti) de l'Université de Tori o

En envoy t à l oreille du chat un stimulus comple (battement impur de différents degrés d impureté) on peut saisi des modifications carac téristiques du PMC. Il git d une transf rm tion du battement impu en battement pur u en battement encore plus impu selon le degré d impureté d stimulus. Les auteurs sont de l'avis, qu ce phénomène soit dû à un procés d optimation realisé pa l'activité centrale et périphériqu du système acoustique

Depuis quelques années on est en train d étudier dans notre Clinique les caractéristiques des battements mono- et binauriculaires. Ces phénomènes sont doués d une précise correspondance avec un phénomène physique ayant nombreux paramètres évaluables exactement En cette manière on pouvait confronter un phénomène purement physique le battement (iden tique au point de vue sensoriel au battement mono-auriculaire) avec un phénomène psycho-acoustique, le battement binauriculaire determiné par la rencontre à niveau central de deux tons de fréquence voisine, mais de phase différente parcourants chacun les voies acoustiques d un appareil auditif

Après avoir analysé les différents aspects des battements mono- et binauriculaires, chez des sujets normaux et pathologiques et après admi nistration de drogues neuro-tropes, nous avons commencé une étude élec trophysiologique du phénomène à niveau des différents relais de la voie acoustique La première phase de cette série de recherches a été représentée par l' nalyse du comportement du potentiel microphonique cochléaire après stimulation par des battements mono- et binauriculaires.

Au cours de ces recherches, nous avons observé par hasard, un phé n mène à propos des battements mono-auriculaires, qui pouvait être objet de quelques interprétation et considérations, spécialement en rapport à des recherches cibernétiques précédentes faites par notre Ecole

Nos expériences nt été effectuées chez le chat en narcose avec uréthane étilique et fixé sur le lit stéréotaxique de Horsley-Clark. Après avoir ouvert d côté ventral la bulla on a fixé un électrode dans le tour basal de la cochlée dont on a dérivé le potentiel microphonique cochléaire Ce dernier pré-amplifié était enregistré sur un oscillographe Tétronix. Sur le même

oscillateur on enregistrait en même temps le stimulus et on a photographié en même temps les deux phénomènes Le stimulus était représenté par des battements mono-auriculaires sur la bande de 500 Hz et d intensité base de 40 db La différence de fréquence entre les deux tons formants le battement variait du 5% au 10%

Notamment les battements sont classifiés en purs et impurs si les deux tons qui forment le phénomène sont différents non seulement en ce qui concerne la fréquence, mais aussi leur intensité. Les battements sont considérés purs lorsque la modulation d amplitude comprise dans la sinusoïde d envelope varie d un maximum d intensité jusqu à zéro Pour avoir des battements physiquement purs il faut que les deux tons qui entrent en battement soient exactement de la même intensité Dans le cas contraire s il y a une difference d intensité entre les deux tons on aura des battements impurs caractérisés par le fait que la sinusoïde d envelope varie d un maximum à un minimum mais sans arriver jamais au zéro d amplitude *Selon la valeur de la différence d intensité des deux tons déterminants* le battement nous aurons des battements impurs de degré différent d'impurité

Au cours de notre expérience nous avons pu observer un phénomène constant et qui peut être classifié en trois types de résultats expérimentaux. En envoyant à une seule oreille du chat un battement impur de degré moindre le potentiel microphonique cochléaire nous permettait d enregistrer après une période de latence très bref un battement pur Si au contraire on envoyait un battement impur de degré moyen on observait à niveau du potentiel microphonique cochléaire et toujours après une période de latence bref un battement impur d impurité analogue à celle du stimulus

En envoyant enfin un battement impur de degré élevé on obtenait à niveau du potentiel microphonique cochléaire un battement impur de degré encore supérieur à celui du stimulus

L interprétation de ces données est sans doute difficile et nécessite d expériences ultérieures et d études plus profondes Toutefois en voie préliminaire nous croyons possible souligner quelques considérations qui à notre avis, peuvent représenter un schéma pour les recherches ultérieures sur ce problème

Déjà à partir de 1954 Wewer et Lawrence ont donné une grande importance *au phénomène de la distorsion d amplitude ou distorsion* armonique qui se vérifie dans la reponse du potentiel microphonique cochléaire. Des observations analogues ont été faites par plusieurs AA qui se sont occupé de cet argument (P A Yantis J Tondorf D Wolsk P Schmidt, I Tasaki H Davis, J Legouix) pour son importance théorique Les interprétations du phénomène sont de deux types une interprétation méchanique qui rapporte la distorsion armonique aux mouvements de la membrane basilaire ou de l endolymphe et une interprétation de transduction qui voit l origine de la distorsion armonique dans la non linéarité du

processus de transduction à niveau de cellules sensorielles. Une série de recherches effectuées en conditions physiologiques, en situations de fonction altérée des cellules sensorielles (spécialement en hypoxie) ainsi que sous action pharmaceutique, ont mis en évidence des modifications des phénomènes de distorsion armonique et en conséquence on les a considérés liés à l activité biologique de l'organe de Corti.

Une interprétation biologique des phénomènes de distorsion armonique a comme conséquence des considérations de finalisme. On a remarqué en effet que la sensibilité de reponse des neurones auditifs est plus sélective en comparaison d un déplacement correspondant de la membrane basilaire on peut donc supposer qu'il existe déjà à un niveau périphérique des méchanismes qui améliorent la sélectivité de la réponse au message acoustique (phénomènes d optimation) Ces méchanismes d'optimation spatio-temporelle sont basés sur deux systèmes le système classique vertical avec des circuits de retroactions et en tout cas d efférences des systèmes neuronaux supérieurs, et un système horizontal avec interaction entre des éléments neuronaux en position voisine, ce qui permet d expliquer la présence d'une période de latence tellement bref qu'il ne peut être sous le controle efférent En réalité cette division a une valeur plus de classement qu elle n existe en réalité En effet tout phénomène acoustique complexe est soumis à une élaboration très compliquée avec participation de tous les circuits soit longs que brefs et avec autointegration du message à tous les niveaux de la voie acoustique.

Il est évident en ce qui concerne les phénomènes que nous avons observés, à cause de l enregistrement du potentiel microphonique cochléaire qu'il s agit d'un niveau tout à fait périphérique et qu'il y a donc une prévalence des phénomènes d autocorrélation entre élements neuronaux voisins.

Toutefois n ne peut nier la contribution efférente des systèmes neuronaux supérieurs. En conséquence dans l observation de ces phénomènes électrophysiologiques, n assiste seulement à une partie périphérique du phénomène d optimation, c est à dire de ce méchanisme par lequel un message dans le processus de transmission intégrée est modifié de telle manière qu'il arrive aux centres perceptifs dans la forme la plus simple et la plus efficace c est à dire plu économique au point de vue de l'engagement des tructures nerveuses.

Nou desirons souligner comme conclusion que nos données et nos considérations précédentes à propos des modifications du potentiel microphonique cochléaire déterminés par des battements impurs nous portent à une étude de la transmi sion du message acoustique vue selon le schéma cibernétique

SUMMARY

Sendi g complex coustical stimuli (impure beats) to the cat s ear we have seen characteristic modificatio s of the CMP It i a transf rmation of the

oscillateur on enregistrait en même temps le stimulus et on a photographié en même temps les deux phénomènes Le stimulus était représenté par des battements mono-auriculaires sur la bande de 500 Hz et d intensité base de 40 db La différence de fréquence entre les deux tons formants le battement variait du 5% au 10%

Notamment les battements sont classifiés en purs et impurs si les deux tons qui forment le phénomène sont différents non seulement en ce qui concerne la fréquence mais aussi leur intensité Les battements sont considérés purs lorsque la modulation d amplitude comprise dans la sinusoïde d enveloppe varie d un maximum d intensité jusqu à zéro Pour avoir des battements physiquement purs il faut que les deux tons qui entrent en battement soient exactement de la même intensité Dans le cas contraire s il y a une différence d intensité entre les deux tons on aura des battements impurs caractérisés par le fait que la sinusoïde d enveloppe varie d un maximum à un minimum mais sans arriver jamais au zéro d amplitude Selon la valeur de la différence d intensité des deux tons déterminants le battement nous aurons des battements impurs de degré différent d'impurité

Au cours de notre expérience nous avons pu observer un phénomène constant et qui peut être classifié en trois types de résultats expérimentaux. En envoyant à une seule oreille du chat un battement impur de degré moindre le potentiel microphonique cochléaire nous permettait d enregistrer après une période de latence très bref un battement pur Si au contraire on envoyait un battement impur de degré moyen on observait à niveau du potentiel microphonique cochléaire et toujours après une période de latence bref un battement impur d impurité analogue à celle du stimulus.

En envoyant enfin un battement impur de degré élevé on obtenait à niveau du potentiel microphonique cochléaire un battement impur de degré encore supérieur à celui du stimulus

L interprétation de ces données est sans doute difficile et nécessite d expériences ultérieures et d études plus profondes Toutefois en voie préliminaire nous croyons possible souligner quelques considérations qui à notre avis peuvent représenter un schéma pour les recherches ultérieures sur ce problème

Déjà à partir de 1954 Wewer et Lawrence ont donné une grande importance au phénomène de la distorsion d amplitude ou distorsion armonique qui se vérifie dans la reponse du potentiel microphonique cochléaire Des observations analogues ont été faites par plusieurs AA qui se sont occupé de cet argument (P A Yantis J Tondorf D Wolsk P Schmidt J Tasaki H Davis, J Legouix) pour son importance théorique Les interprétations du phénomène sont de deux types une interprétation méchanique qui rapporte la distorsion armonique aux mouvements de la membrane basilaire ou de l endolymphe et une interprétation de transduction qui voit l origine de la distorsion armonique dans la non linéarité du

Acta oto-laryngologica 63, 144–148 (1967)

ASPECTS HISTOPATHOLOGIQUES DE SYNOSTOSE DES OSSELETS DANS L'ATTIQUE

G. v. SCHULTHESS

Zurich, Suisse

La localisation d'une fixation ossiculaire quelquefois ne se laisse spécifier qu'à l'occasion d'une intervention chirurgicale. Nous décrivons quatre cas de synostoses épitympanales avec tympan intact chez lesquelles des fragments ossiculaires ont été prélevés pendant l'opération. L'examen histologique de ces fragments n'a pas montré d'altérations spécifiques, et nous pensons que dans la plupart des cas il s'agissait de séquelles inflammatoires.

Le diagnostic d'otosclérose se fait devant une surdité à évolution typique, un tympan normal et des résultats fonctionnels caractéristiques à l'examen audiologique. Ces critères cliniques ne suffisent cependant pas pour affirmer la présence d'une ankylose de l'étrier et l'on est parfois obligé de réviser son diagnostic en cours d'opération et de modifier l'intervention prévue.

A l'origine de ces soit-disant pseudo-otoscléroses on trouve des interruptions de la chaîne des osselets, des altérations ossiculaires, des adhérences conjonctives et des synostoses entre les osselets et les parois osseuses qui les entourent.

L'étiologie de ces altérations n'est pas toujours évidente. Des lésions otospongieuses peuvent se combiner avec des résidus cicatriciels dans l'oreille moyenne et sur le tympan (Cawthorne, Dietzel, Larsson, Nager). On rencontre aussi des cicatrices et des synostoses derrière un tympan normal. Enfin l'anamnèse est souvent compliquée par des observations subjectives du malade.

Nous avons pu récemment observer chez quatre malades des synostoses épitympanales avec tympan normal dont nous allons essayer de définir la nature (v. Schulthess).

a) Dans *l'otosclérose* la transmission sonore est gênée au niveau de la platine de l'étrier. Guilford mentionne seize cas de synostoses épitympanales parmi ses malades opérés pour otosclérose dont treize avec une ankylose de la platine en plus. L'auteur ne s'exprime pas quant à l'étiologie

Nous remercions ici le Prof. Rüedi d'avoir aimablement mis à notre disposition la collection histologique de la clinique O.R.L. de Zurich.

impure beat either into a pure one or into a more impure one following the degree of impurity of the stimulus We think that this phenomenon is a process of optimation realized by the peripheral and central activities of the acoustical system

ZUSAMMENFASSUNG

Nach Reizung des Katzenohres durch Komplexe akustischer Reize (unreine Schwebungen) kann man charakteristische Änderungen des CMP beobachten. Es handelt sich um Umwandlung der unreinen Schwebung in eine reine oder in eine noch unreinere Schwebung je nach Unreinheit des Reizes Die Verfasser sind der Meinung dass dieser Zustand auf einen Optimierungsprozess zurückzuführen ist welcher durch die periphere und die zentrale Aktivität des akustischen Systems verursacht wird

Cliniqu O.R.L. Université de Turin
Via Genova 3 Torino It II

DISCUSSION

J J Grœn D abord je veux féliciter Mr Brunetti pour sa conférence. Je ne veux que demander deux renseignements 1) Quelle était exactement la localisation de l électrode? Du placement de l électrode dépend la purification du signal. 2) Quelle est la relation entre les projections sur les battements que le Prof Brunetti nous a présentés et les phénomènes binaurales, dont il a parlé?

F Brunetti (Réponse) En réponse aux questions posées par Mr Grœn l auteur spécifie que l électrode a été placée dans le tour basal de la cochlée et que la stimulation a été monoauriculaire.

Acta oto-laryngologica 63 153-160 (1967)

ASPECTS HISTOPATHOLOGIQUES DE SYNOSTOSE DES OSSELETS DANS L ATTIQUE

G v SCHULTHESS
Zurich Suisse

La localisation d un fi ation ossiculaire quelques foi ne se laisse spécifier qu à l occasi n d un intervention chirurgic le Nous décrivons quatre cas de synostoses épitympanales avec tympan intact hez lesquelles des fragments ossiculaires ont *été* préle és pendant l'opération I e amen hist logiqu de ces fragments n a pas montré d *altération* spécifiques, et nous penson que dan la plupart des cas il s agissait de séquelles inflammatoires.

Le diagnostic d oto·sclérose e fait devant une surdité à évolution typique, un tympan normal et des résultats fonctionnels caractéristiques à l examen audiologique Ces critères cliniques ne suffisent cependant pas pour af firmer la présence d une ankylose de l étrier et l on est parfois obligé de r viser son diagnostic en cours d opération et de modifier l intervention prévue

A l'origine de ces soit-disant pseudo-otoscléroses on trouve des inter ruptions de la chaîne des osselets, des altérations ossiculaires, des *adhé* rences conjonctives et des ynostoses entre les osselets et les parois os seuses qui les entourent

I étiologie de ce altérations n est pas toujours évidente Des *lésions* oto-spongieuses peuvent se combiner avec des résidus cicatriciels *dans* l *oreille* moyenne et sur le tympan (Cawthorne Dietzel Larsson Nager) On rencontre aussi des cicatrices et des *synostoses derrière un* tympan normal. Enfin l namnèse est souvent compliquée par des observations subjec ti es du malade

Nou av ns pu récemment observer chez quatre malades des synostoses épitympanales avec tympan normal, *dont nous* allons essayer de définir la nature (v Schulthess)

a) Dans l' *tos lérose* la transmissi n sonore est gênée au niveau de la platine de l'étrier Guilford mentionne seize cas de synostoses épitympanales parmis ses malades *opérés pour otosclérose* dont treize avec une an kylose de la platine en plus. L auteur ne s exprime pas quant à l'étiologie

Nous remercions ici le Prof Rüedi d' a[illegible] [illegible] ment mi à otre disposition l collection hist logique de la l inique O R L de Zurich.



Fig. 1 Z E ♂ Fixation osseus épitympanale du marteau Fragm nt de l étrier sans ltérations spécifiques.

et la fréquence de ce type d ossification S il s agissait de modifications otoscléroliques elles devraient provenir de la capsule labyrinthique ou de la chaine ossiculaire Nylén n a pas décrit de foyer d otosclérose dans la région épitympanale du labyrinthe et nous n en avons pas non plus trouvé dans les préparations histologiques de nos rochers Nager et Covell en avaient vu dans le marteau et l enclume, mais la nature de ces foyers a été mise en doute (Altmann) Quoiqu il en soit ces foyers ossiculaires ne dépassaient pas l articulation incudo-malléolaire Sercer en examinant 1200 crânes macérés a constaté dans un cas une fixation bilatérale de la tête du marteau par synostose associée à des modifications anatomiques aux abords de la fenêtre ronde et de la fenêtre ovale Il décrit « des ostéophytes sur le promontoire qui ont transformé la niche de la fenêtre ronde en une fente étroite » et plus loins « même la tête du marteau est bosselée et le marteau est fixé à la partie supérieure et latérale de l attique » Cette description ne permet pourtant pas de poser avec certitude le diagnostique d otosclérose Il pourrait ici s agir de modifications endémiques ou inflammatoires Ainsi nous n avons pas jusqu à aujourd hui la preuve que des synostoses d origine otosclérotique se produisent dans l épitympan et puissent gêner la transmission sonore

L un de nos malades avait été opéré avec succès il y a quelques années d une ankylose de l étrier à gauche. D après le rapport opératoire il s agissait d une otosclérose A droite nous n avons par contre pas trouvé de foyers otosclérotiques au niveau de la platine de l étrier mais une synostose

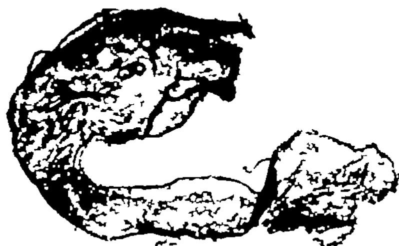


Fig. 1. L. A. ♂ Fixation osseuse épitympanale du marteau. Fragment de l'étrier déformé avec branche atrophique.

épitympanale dont la cure opératoire fut suivie d'un bon résultat fonctionnel (Fig. 1).

b) Le *goitre endémique* n'a plus aujourd'hui de rôle étiologique dans la surdité. Les zones endémiques sont devenues rares (Himalaya, syndrome de Pendred). Nager a décrit chez les goitreux endémiques des ankyloses épitympanales dont le rôle fonctionnel était pratiquement négligeable et masqué par des altérations dégénératives de l'oreille interne plus importantes.

c) Ombrédanne a attiré l'attention sur les *malformations* mineures de l'oreille moyenne qui sont souvent associées à des stigmates dégénératifs dans la région de la tête. Escher sur la base d'arbres généalogiques a suggéré une certaine association entre otosclérose et malformations. Les malformations mineures du marteau sont plus rares que celles de l'étrier (Anson et collab.). Ombrédanne a cependant observé une synostose épitympanale de la tête du marteau dont l'étiologie inflammatoire n'est pas exclue. De même Sooy a trouvé chez un garçon de 12 ans un blocage total des osselets dans un attique étroit, l'étrier étant seul altéré. Du point de vue embryogénétique une fixation antérieure du marteau pourrait s'expliquer car c'est à ce niveau que le cartilage doit se résorber pour faire place au ligament.

Chez le deuxième de nos malades atteints de synostoses épitympanales, nous avons trouvé un étrier déformé en partie fibreux, avec une seule



FIG 1 Z E. ♂ Fixation osseuse épitympanal du marteau Fragment de l'étrier sans altérations spécifiques.

et la fréquence de ce type d'ossification S'il s'agissait de modifications otosclérotiques, elles devraient provenir de la capsule labyrinthique ou de la chaine ossiculaire Nylén n'a pas décrit de foyer d'otosclérose dans la région épitympanale du labyrinthe et nous n'en avons pas non plus trouvé dans les préparations histologiques de nos rochers Nager et Covell en avaient vu dans le marteau et l'enclume, mais la nature de ces foyers a été mise en doute (Altmann) Quoiqu'il en soit ces foyers ossiculaires ne dépassaient pas l'articulation incudo-malléolaire Sercer en examinant 1200 crânes macérés a constaté dans un cas une fixation bilatérale de la tête du marteau par synostose associée à des modifications anatomiques aux abords de la fenêtre ronde et de la fenêtre ovale Il décrit « des ostéophytes sur le promontoire qui ont transformé la niche de la fenêtre ronde en une fente étroite » et plus loin « même la tête du marteau est bosselée et le marteau est fixé à la partie supérieure et latérale de l'attique » Cette description ne permet pourtant pas de poser avec certitude le diagnostique d'otosclérose Il pourrait ici s'agir de modifications endémiques ou inflammatoires. Ainsi nous n'avons pas jusqu'à aujourd'hui la preuve que des synostoses d'origine otosclérotique se produisent dans l'épitympan et puissent gêner la transmission sonore

L'un de nos malades avait été opéré avec succès il y a quelques années d'une ankylose de l'étrier à gauche D'après le rapport opératoire il s'agissait d'une otosclérose A droite nous n'avons par contre pas trouvé de foyers otosclérotiques au niveau de la platine de l'étrier mais une synostose



Fig. 4. W. L. 3. Fi... osseuse épitympanale d... marteau. Coupe de l'encl...me



Fig. 5. Ca. L. 2. Section ...ticale d... rocher gauche. Otit... chronique tuberculeuse. Synostose ... épitympanale ent... l'encl...me et le massif du facial.



FIG 3 W L. ♀ Fixation osseuse épitympanal du marteau Fragment de la tête du marteau au niveau de la synostose épitympanal

branche atrophique et une platine fixée sans foyer otosclérotique (Fig 2) Interpréter ce cas comme malformation nous semble justifié vu l association à d autres stigmates dégénératifs et à une pneumatisation symmetrique bien développée

d) *Séquelles inflammatoires* La distinction entre ces synostoses et une tympanosclérose est facile à faire macroscopiquement A l examen histologique dans un cas nous avons trouvé une construction osseuse régulière solide ne permettant pas de délimiter l osselet synostosé de la couche périostale labyrinthique (Figs. 3 4) Selon Lindsay cette couche périostale avec ses espaces aériens et vasculaires naturels serait très sujette à des remaniements d origine inflammatoire Parmi les coupes de rochers que nous avons examinées nous n avons trouvé qu un seul cas de synostose épitympanale dont l origine inflammatoire était évidente Il s agissait d une tuberculose de l oreille moyenne avec fixation de l enclume dans la région du facial Cette synostose est constituée par un os solide semblable à celui des fragments que nous avons montrés avec des séquelles de remaniements inflammatoires (Fig 5)

Muller aussi décrit des ossifications épitympanales associées à des processus inflammatoires chroniques non spécifiques A l opposé de ce que l on trouve dans la tympanosclérose ces néoformations osseuses ne se laissent pas bien délimiter des structures normales du labyrinthe Pour Lindsay des processus inflammatoires peuvent activer l otosclérose Ainsi l inter

G[illegible], F 1963 In Pa) on Footplate, Pathology Techniques nd Prognosis Arch Otolaryng (Chic) 78, 520
LARSSO A 1960 Otosclerosi Act Otolaryng (Stockh.) S ppl. 153
LINDAL J R 1950 I fluence of [illegible] and local factors on the development [illegible] tosclerosis, Arch. Otolaryng (Chic) 52 868.
MÜLLER, E., 1966 Narben- nd Defektbild [illegible] im Mittelohr und begl itende chronische Ent ünd [illegible] Berendes, J Link, A., Zöll er F Hals. Nasen. Ohr nheilkund p 1111 Stuttgart
NAGER, F R., 1930 W itere Beiträge zur Anat mie der endemischen Hörstörung. Z. Ohre h ilk., 80 107
— 1939 Zur Kli ik nd pathologischen Anat mie der Otosklerose Act Otolaryng (Stockh) 27 542.
— 1941 Über Veränderungen der Gehörknöchelchen bei Otosklerose Schw Med. Wschr 71 737
NYLÉ B 1949 Histopathological investigations the localization, number activity nd extent f otosclerotic foci. Upsal Läkaref. r. Förhandl N.F 54 1
OMBRÉDA NE, M 1959 Les surdités congénitales pa malformations ossiculaires. Ann Otol 6 425.
SCHULTHESS, G v 1966 Ruppeln [illegible] bei gehörverbessernden Operationen. Pract Ot hinolaryng (Basel) (en presse)
SERCER, A., 1961 Anat mie macroscopique de l'otosclérose R pp. I, 7e Congr Int. Oto-Rhino-Laryng Paris Progr Oto-Rhino-Laryng 8 24. Karger Basel/New York.
SOOY F A., 1960 The management of middle ear lesions imulating otosclerosis. Trans. Am r Otol Soc 48 137

Tief nhöf 11 Z rich, Suisse

DISCUSSION

M Ombrédanne Mr Schulthess ayant aimablement fait allusion dans son [in]téressante communication à nos multiples tra aux sur les malformations congen itales d l' reille moyenne [je] me permets les quelques remarques suivantes

1 Les fixation ossiculaires épitympaniques sont, en effet, parfoi consécutives à des inflammati n de l ore lle moyenn mai da ce ca on trouve à l'inter ent on d utres sequelles macroscopiques d'otite et atrictelle, des adhérences plus ou moins diffuses dan la cai se oexistant vec la synostose incudomalléaire Mais ce sont des ca très rares.

2° Beaucoup plus souvent, il 'agit d'u processus d ostéopathie congénitale, sa aucun rapport a ec l' tospongiose comme l'hist logie permet de le con trôler Ces ostéopathies entraîna t un ynostose incudo-malléaire je les ai decrites sous t da mes très nombreuses observations pa grande aplasie de l'oreille ec imperforation d ond it et atrophi d la caisse et des osselets (plu le 500 intervention) mai la chai e o siculaire est en général tout à f t anormale

3 Dan les plus ex mine ca c est à-dire dan les surdités congénita es liées à des malf rmatio exclusi ement limitées ux osselets et à la caisse alors que l'oreille tern le cond it et le t mpan existent normalement, j' i également t ès sou ent decouvert de ces fixation épitympaniques. Mais dan ces yndromes d'ankylose d la chaîne os iculaire la ynostose incudomalléaire n existe jamais seule Elle socie à d'autres altération osseuses

rélation des phénomènes pathogéniques d une ankylose épitympanale nous semble être très complexe

L existence de séquelles inflammatoires derrière un tympan intact n est du reste pas extraordinaire si l on pense aux cholestéatomes de l attique ou de la région mésotympanale sans cicatrices sur le tympan Ainsi seuls l inhibition de la pneumatisation sur les radiographies et la fixation du manche du marteau à la palpation permettraient d envisager le diagnostic avant l opération Il est probable qu une certaine chronicité du processus inflammatoire est nécessaire pour que les ossifications apparaissent On peut ainsi supposer que la durée et le genre des traitements antibiotiques lors d une infection juvénile de l oreille moyenne et les interventions faites pour l amélioration de la ventilation tubaire jouent un rôle décisif dans leur pathogénèse Sans doute la constitution et la formation de l espace épitympanal qui sont très variables prédisposent à des fixations pathologiques Plus les parois de l épitympan et les osselets sont proches les uns des autres plus facile sera la formation de synostoses Des phénomènes de friction (Altmann) à notre avis ne suffisent pas à expliquer leur développement

La signification de ces altérations massives dont l origine inflammatoire est probable derrière un tympan normal ne doit pas être sousestimée et même leur association à des fixations de la platine de l étrier ne permet pas de tirer des conclusions pathogénétiques précoces

ZUSAMMENFASSUNG

Bei der chirurgischen Behandlung der Schwerhörigkeit begegnet man nicht *selten epitympanalen Synostosen der Gehörknöchelchen* Wir haben vier derartige Pseudootosklerosen beobachtet und Knochenfragmente aus dem Epitympanon bzw der Stapesfussplatte histologisch untersucht wobei spezifische Veränderungen vermisst wurden Synostosen im Epitympanon hinter intaktem Trommelfell sind unseres Erachtens nicht selten Entzündungsspätfolgen

BIBLIOGRAPHIE

ALTMANN F 1960 Histopathology and etiology of otosclerosis A critical review *Otosclerosis Int Symposium* p 15, Boston, M

ANSON B J HANSON J S et Richany S F 1960 Early embryology of the auditory ossicles and associated structure in relation to certain anomalies observed clinically *Tran Am Otol Soc* 48 19

CAWTHORNE, T 1955 Otosclerosis *J Laryng* 69 437

COVELL, W P 1910 : The ossicles in otosclerosis. *Acta Otolaryng* (Stockh) 3 263

DIETZEL, K 1953 Über das gleichzeitige Vorkommen von Otosklerose und chronischer Mittelohrentzündung *Arch Ohr Nas Kehlk pfheilk* 173 363

ESCHER, F 1962 Otosklerose und kongenitale Stapesankylose *Pract Oto-rhino-laryng* (Basel) 24 94

G nyobo, F 1963 : In Panel on Footplate, Pathology Techniques nd Prognosi *Arch Otolaryng* (Chic) 78 520
La vo A 1960 Otosclerosis. *Act Otolaryng* (Stockh.) 5 ppl 154
Lindsa J R 1950 I fl ence f ys! mic and local factors on the development f otosclerosis. *Arch Otolaryng* (Chic) 52, 858.
M llen, E., 1964 : Narben- und Def kibildung im Mitt lohr und begleitende chronisch Ent ünd ngen. *I* Berendes, J Link, A., Zöll F *Hals. Nas n. Ohr nheilk nd* p. 1111 St ttgart
Nager, F R 1920 W itere Beiträge zu Anatomi der endemischen Hörstörung *Z. Ohrenh ilk* 80 107
— 1939 Zu Kli ik und pathologischen Anat mie der Otosklerose. *Act Otolaryng* (Stockh) 27 312.
— 1941 Über Veränderungen der Gehörknöchelchen bei Otosklerose. Schw Med Wschr 71 757
Nyl D., 1949 Histopathological investigations the localization, number ctivity nd ext t of otosclerotic foci. *Upsal Läkaref*ö*re Förhandl* N.F 54 1
Ombrédan e, M., 1959 Les surdités congénitales pa malformations os iculaires. *A Otol* 76 425
Sch ltheiss, G. 1966 K ppeln mprobleme bei gehörverbessernden Operationen. *Pract Otorhi olaryng* (Basel) (en presse)
Sercer, A., 1961 Anat mi macroscopique de l otosclérose R pp I 7 Co gr Int. Oto-Rhino-Laryng. Paris. *P og Oto-Rhino-Laryng* 8 24 Karger Basel/New York.
Soot F A 1960 The management f middle ear lesions simul ting otosclerosis *Trans. Amer Otol Soc* 48, 137

Tiel ahöf 11 Zurich, Suisse

DISCUSSION

M Ombrédanne Mr Sch ltheiss ayant aimablement fait allusion dans son i t ressa t communication à nos multiples trava x sur les malformations con genit les de l'oreille moy n , j me permets les quelques rema ques suivantes

1 *Les fixations ossiculaires épitympaniques sont* en effet, parfois consécutives à des inflammations de l'oreille moyenne mais dan ce cas n trou e à l'inter ention d utres séquelle macroscopiques d otite cicatricielle des adhérences plus ou moin d ff ses dans la caisse coexistant avec la s ostose incudomalléaire M i ce sont des cas très rares.

2° Beaucoup plus souvent il s agit d'un processus d ostéopathie congénital san aucun rapport a ec l oto ponglose *comme l'histologie* permet d le con trôler Ces ostéopathies entrai ant une *synostose incudo-malléaire* je les ai decrites souvent dans mes très nombreuses *observation par grande plaste* de l'ore ille ec imperf ration du conduit et trophie de la caisse et des osselets (plus d 560 intervention) mai la *chaîne* os iculaire est en général tout à f it normale

3° D n les *plasties mi eures*, est-à-dire d n les surdités congénitales liées à les m lformation elusi ement limitées ux osselet et à la caisse alors que l'oreille extern le conduit et le tympan existent normalement, j'ai également trè souvent decouvert d ces fi tion *épitympaniques*. Mais dans ces syndrome d' nkylose d la hîne ossiculaire la ynostose incud malléaire n e ist jamai seule Elle s socie à d'autres ltération osseuses

— malformations du marteau ou de l enclume

— ankylose osseuse de la branche horizontale de l enclume dans la fossa incudis

— ankylose platinaire sans aucun foyer otospongieux

— et enfin proliférations osseuses très variées a) tantôt fixant la chaîne ossiculaire au promotoire, b) tantôt fermant en totalité ou en partie les fenêtres ronde ou ovale

Mme Krmpotić Dans nos recherches nous avons décrit toutes les pièces intéressantes de la collection des crânes macérés de l Institut anatomique de Zagreb que nous devons aux prof Perović et cela ne veut pas dire que nous avons considéré la fixation du marteau comme l otosclérose Nous avons décrit aussi comme un cas intéressant la fixation de la platine chez un embryon cela n était évidemment non plus l otosclérose En ce qui concerne la fenêtre ronde elle est parfois très étroite due au bulbe de la veine jugulaire interne

G v Schulthess (Réponse) Tout en me rendant compte de la grande expérience du Mr Ombrédanne je ne peux que lui opposer le fait que parmi nos quatre malades avec synostose épitympanale il n y a qu un cas qui présente des stigmates dégénératifs manifestes tandis que trois cas à cause d une sclérose mastoïdienne semblent être d origine inflammatoire

G v Schulthess (Réponse) C est le titre du travail cité de Mr Sercer et de Mme Krmpotić qui m a séduit, d interpréter la synostose épitympanale décrite par eux comme étant d origine otospongieuse.

Acta oto-laryngologica 63 161–165 (1967)

ON THE FUNCTION OF THE SPIRAL PROMINENCE

E. BORGHESAN
Palermo Italy

From the Otolaryngological Clini f the University f Palermo

The suppression of hematic irculation of the internal uditory rtery f guinea-pig causes the necrosis f all an t mic formations f the cochlear duct with the exception of the organ of Corti of the vestibular segment The author confirm his hypothesis about the origin of the cochlear end lymph and thinks that the prominence provides the egetati lif of the rgan of Corti

The permanent obstruction of the internal auditory artery causes anemia and consequent necrosis of the labyrinthine structures (Kimura & Perl man, 1948) In the organ of Corti the temporary obstruction of the same artery provokes alteration, reversible or not according to the extent in time of the obstruction (Perlman, Kimura & Fernández, 1959) The hair cells are particularly sensitive also from a functional point of view to lack of oxygen (Fernández, 1955) In these experiments the histo-pathological and functional valuation of the organ of Corti is considered according to the anatomo-pathological and functional conditions of the stria vascularis, since the latter is considered as the only cochlear anatomic structure nourishing it. In my opinion the functional co-operation of the spiral prominence ought to be taken into consideration whenever the cochlear humoral system is implied, being constituted of secreting organs the *villi* The functional interpretation of these anatomic formations has led me to regard the cochlear endolymph as originating *from an apparatus constituted by* the tria vascularis, secreting the cristalloids of the endolymph by the villi of the pr minence secreting the plasma of the cochlear endolymph by the piral canalicular system, which lets the plasma be transferred by mean of the epithelial cells into the interstitial spaces of the piral ligament and towards the cell of the spiral sulcus to reach the cochlear duct The endolymph produced by this structural complex is upposed t be absorbed in the limbus, after nourishing the organ of Corti In other word it runs radially according to the segmentary struc ture of the cochlear duct.

The demonstrati n of the bove mentioned modality about the origin nd the direction of the circulation of the cochlear endolymph is a hard ta k but the result f to-day s researches sustain the hypothesis I have recently resumed.

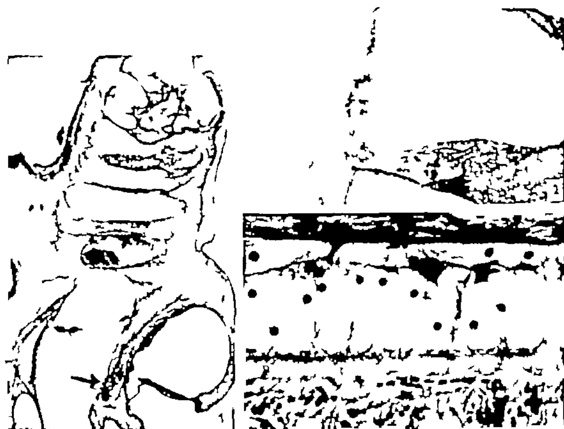


Fig 1 Cochle duct of guin a pig 18 days after th cutting of the int rnal auditory art ry An mla a d necrosi of th apical turn albuminoid deg n ration of the vestibular segm nt (a row)

Fig 2. Apical segment Spiral ligam nt nd limbu are anemic stria, prominence and organ of Corti are necrotic

Fig 3 Ve t bula segment Stria destroyed the spiral ligam nt on this level is anemic and scl otic whil on th level with the piral ulcu it looks lmo t n rmal and cont l s f w v ssels Prominence (arrow) con tituted f a mass of hydropic cells mingled with n ecti e fib ils Organ of Corti l pha e of albumin id d generation nd t um tized tect ri l memb ne b nt Hypertension of the cochlear duct abnorm n nt nt of prot in in the endolymph limbu necroti

F g 4 Epith lial c ll of th uter pi al ulcu almost n rm l many essel ru in th piral crest

Fig 5 In n obliqu secti n th promin nce ppears as n irregul mas f connecti e fibril mi gled with oluminou cell whose protopl m i ich i micro acu les am ng these cells run few capillaries, ne of them in a piral way (arrow)

Fig 6 Organ f Corti in an obliqu ecti n. Tect rial membrane and ut hai cell absent som i ne nes are traceabl (arrow)

Fig. 7 Organ of Corti in an bliq secti n An outer hair ll nd cell of Deiters t rn way from the rgan f Corti both f th m are traumatized u leu and t ofibril of D it rs cell lmost n rmal

Fig 8 Promin nce (arrow 1) constituted of hydropi cell mi gled with co necti fibrils, on ected with a duct f th can licula syst m (out f focus, arr w 2)

Fig 9 N rmal gui e pig Connecti n amo g promin nce canalicul ystem and cells f th oute spiral ulcus.

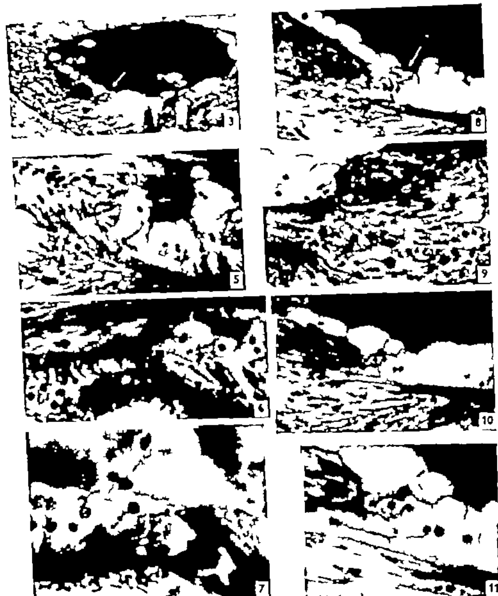


Fig. 10 The same regio f the preceding figure in guinea-pig operated. The relati between the canalicular system and the cells f the piral ulcus are more evident.

Fig. 11 The prot pl sm of the epithelial cell constituting the canalicular syst m continues int that f the cells of the outer sulcus giving rigin t the so-called root cells, but it is morphological aspect of functio

In the labyrinth of a guinea-pig sacrificed 18 days after cutting the internal auditory rt ry I have found anemia and necrosis of all the cochlear and vestibular anatomic formations, excepting the endolymphatic duct and th vestibular segment of the cochlear duct. The latter is see

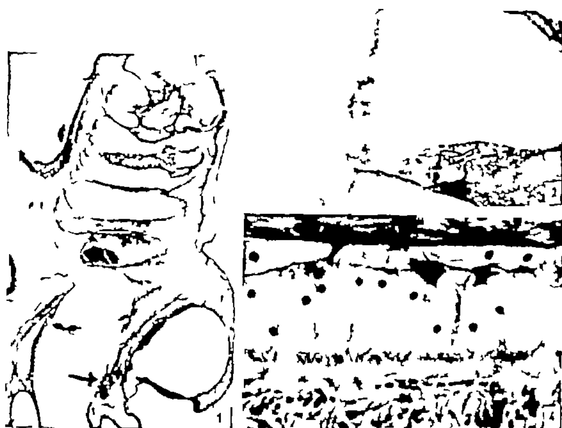


FIG 1 Cochle duct of guinea pig 18 day after the cutting of the int rnal auditory artery Anemia and necro is of the pic l turn; albumi oid degeneration of the estibular segment (*arrow*)

FIG. 2. Api al segm nt Spiral ligam nt and limbus are anemi tria, prominence and o g n f Corti are necroti

FIG 3 V tibular egm nt Stria destroyed th piral ligam nt on this level is anemic and scl rotic whil on the level with the spiral ulcu it looks almost n rmal and contai few vessels Prominence (*arrow*) constituted of a ma s of hydropic cells mi gled with connective fibrils Organ of Corti in ph se f albuminoid degeneration and traum tized tectorial m mbran absent Hypertension of the ochlear duct ab n rmou onte t of protein in th ndolymph limbu necrotic

FIG 4 Epithelial ll f th uter spiral ulcu almo t n rm l ma y vessels run in th pi l crest

FIG 5 In obliqu section the promin nce appe rs as an irregular mass f co ecti e fibril mingled with luminou cells wh se protopla m i rich in micros cu les am ng these cell run few capill les, ne of th m in pi l wa (*arrow*)

FIG 6 Organ f Corti in an ol liqu ecti n Tect rial m mbra and ter hair cells bsent some i ner ones are traceabl (*arrow*)

FIG 7 Organ f Corti in n bliqu secti n An ut r hai ll nd cell of Deiters torn away f om the rgan f Corti; both f them are traumati ed nucleus and tonofibrils of D iters cell almost normal

FIG. 8 Prominence (*arrow 1*) con tituted of hydropic cell m gled with connecti e fibrils, connected with a duct of th canalicula stem (ut of focus, *arrow 2*)

FIG 9 Norm l guinea pig Co nection am ng promi ce canalicul r y t m a d cells of the oute spiral sulcus.

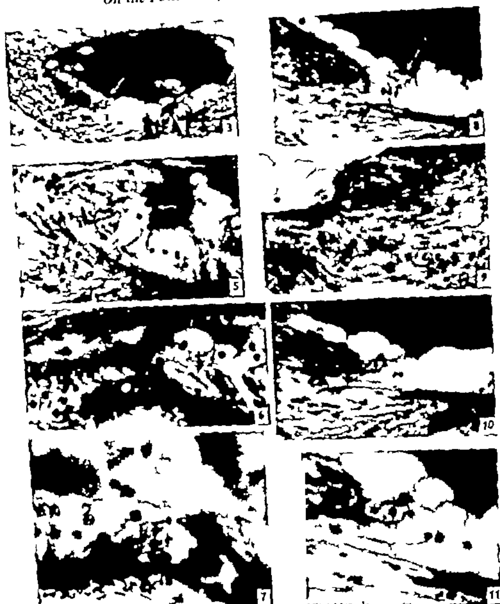


Fig. 10 The same region of the preceding figure in guinea-pig operated. The relations between the canalicular system and the cells of the spiral sulcus are more evident.

Fig. 11 The protoplasm of the epithelial cells constituting the canalicular system continues into that of the cells of the outer sulcus giving origin to the so-called root cells, but it is a morphological aspect of function.

In the labyrinth of a guinea pig sacrificed 18 days after cutting the internal auditory artery I have found anemia and necrosis of all the cochlea and vestibular anatomic formations excepting the endolymphatic duct and the vestibular segment of the cochlear duct. The latter is see

tioned because of its shape and direction on two planes oblique and transversal

From the histological investigations I have been carrying out the suppression of the hematic circulation of the internal auditory artery in the guinea pig has not caused the anemia and the consequent necrosis of all the cochlear duct as usually happens, because its vestibular tract is provided with a supplementary vasal net independent from the internal auditory artery since it originates from the bony vessels On a level with the round window and with the cochlear fossa of the vestibulum a few vessels reach the spiral ligament the prominence and the canalicular system but not the stria vascularis, which remains anemic even in the vestibular segment It can therefore be explained why in this segment the stria is destroyed while the prominence is in phase of albuminoid degeneration The comparison between the apical and the vestibular segments of the cochlear duct on examination shows that the generalized anemia of the spiral ligament regularly causes the necrosis of all the cochlear structures and there is evidence to suggest that the necrosis of the stria vascularis alone does not provoke the necrosis of the organ of Corti These points indicate that the organ of Corti has been alimented even if insufficiently and kept alive by another structure for many days The existing protoplasmatic continuity between the epithelial cells of the spiral canalicular system and those of the outer spiral sulcus is in my opinion the morphological aspect of a function and suggests that some plasm might be transferred, in this manner to the cochlear duct Very likely what we see here *is an adaptation due to alterations of the prominence and* of the spiral canalicular system so that their normal functional modality may be somewhat different This eventuality however does not deny that these structures may be normally implied in a particular way in the alimentation of the organ of Corti

The cells of the spiral sulcus are not root-cell but regular ones, changing in shape that establish intercourse of protoplasmatic continuity owing to a functional necessity

All that in my opinion supports the hypothesis I have resumed and besides, induces me to reaffirm that the secretum of the spiral prominence nourishes the vegetative life of the organ of Corti while the secretum of the stria chiefly provides the sensory processes taking place in the hair cells

Perhaps the hypertension of the cochlear duct was caused by the failing reabsorption of the endolymph in the limbus since it is necrotic

ZUSAMMENFASSUNG

Die Thrombose der *Arteria* auditiva interna bei einem Meerschweinchen verursacht eine rasche Nekrose aller cochlearen Strukturen mit Ausnahme der

Prominentia spiralis, des Sulcus spiralis externus und des Cortischen Organes des vestibularen Teils. Hieraus zieht der Verfasser den Schluss, dass die Prominentia spiralis die vegetativen Vorgänge des Cortischen Organes ernährt, während die Stria vascularis die Sinnesvorgänge der Haarzellen ernährt

REFERENCES

BORGHESAN, E., 1957 Modality of the cochlear humoral circulation. *Laryngoscope* 67 1266.

— 1965 Constitution, rapports et fonction du système canaliculaire spiral *Rev Laryng* (Bord.) 87 686.

FERNÁNDEZ, C., 1955 The effect of the oxygen lack on cochlear potentials. *Ann. Otol* 65 1193.

KIMURA, R and PERLMAN, H. B., 1958: Arterial obstruction of the labyrinth. *Ann. Otol* 67 5.

PERLMAN, H B., KIMURA, R., and FERNÁNDEZ, C., 1959 Experiments on temporary obstruction of the internal auditory artery *Laryngoscope* 69 591

Otolaryngological Clinic
University of Palermo
Palermo, Italy

DISCUSSION

H K Kristensen I would like to thank Mr Borghesan for his interesting lecture because it touches an important and old question namely if the internal ear has more than one arterial blood supply This is definitely suggested by Mr Borghesan's findings, and I would like to ask his opinion about the arterial blood supply This, so much more as a Spanish microsurgeon in 1958 suggested cutting the blood supply as treatment of Menière's disease, curing the vertigo and preserving the hearing due to dual blood supply

I have looked for it in our temporal bone collection but without success so far

E Borghesan (Réponse) à Mr Kristensen : Je n'ai pas *pris en particulière* considération la distribution vasculaire de la cochlée Mais chez le cobaye etudié j'ai vu que les vaisseaux qui proviennent de la fenêtre ronde forment une irrorati n supplémentaire au niveau du sillon spiral externe *Cette irrora*tion a permis de constater que l'organe de Corti peut vivre même si la strie vasculaire est nécrosée Cela fait penser que l'organe de Corti est nourri aussi par la proéminence spiral

Acta oto-laryngologica 63 166–171 (1967)

CEREBELLIFUGAL FIBRES TO THE COCHLEAR NUCLEI AND SUPERIOR OLIVARY COMPLEX

G Rossi G Cortesina and M G Robecchi
Torino Italy

From the Department of Histology and Embryology (Head Prof C Filogamo) and the Ear Nose and Throat Department (Head Prof F Brunetti) University of Torino

In two groups of experiments in guinea pigs (cerebellectomy mono-lateral cut of the cerebellar peduncles) the Nauta-Gygax stain as modified by Rasmussen and McCrane showed the existence of fibres connecting the cerebellum to the cochlear nuclei the retro-olivary nucleus and the pre-olivary nuclei

Sherrington s opinion (1900) that the cerebellum was the "headganglion of the proprioceptive system" was for many years the most authoritative interpretation of the functional significance of this organ Then between 1939 and 1944 the electrophysiological researches of Dow (1939) Dow & Anderson (1942) Adrian (1943) and Snider & Stowell (1942 *a* 1942 *b* 1944 *a* 1944 *b*) proved that the electrical activity of the cerebellar cortex could also be activated by exteroceptive and sensory stimuli too

Studies by Snider & Stowell (1944 *b*) later confirmed by other authors (Bremer & Bonnet 1951 Whitlock 1952 Gusel nikov & Ivanova 1958 Buser & Franchel 1960 Levy Loeser & Koella 1961) showed that in chloralose-treated cats, electrical potentials can be obtained from the cerebellar cortex of the lobulus simplex and tuber vermis" with latency between 6 and 14 msec on acoustic click stimulation The phenomenon was also observed in decerebrated cats but disappeared by removal of the colliculi posteriores

Thus these studies show that acoustic stimuli are able to reach the cerebellar cortex (Fadiga & Pupilli, 1964)

On reviewing the literature however we found some data which would seem to justify the hypothesis that in its turn the cerebellum interferes with the acoustic input

As long ago as 1863–64 Renzi observed alterations in the reactions to acoustic stimuli after cerebellar lesion in the guinea pig As a result of this he described the cerebellum among other things as a centre for the innervazione centrifuga dei sensi"

Many years later Rademaker (1931) and Chambers & Sprague (1955)

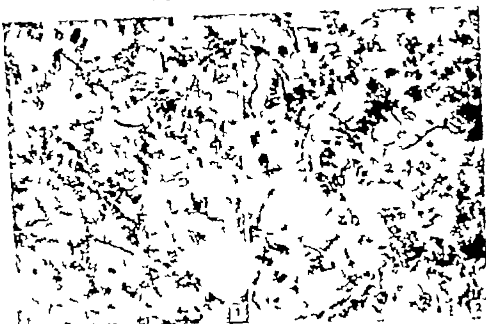


FIG. 1. (Nauta-Gygax, modified by Rasmussen & McCrane; x 400.) *Ventral cochlear nucleus*. Axonal and preterminal degeneration after cerebellectomy.

FIG. 2. (Nauta-Gygax, modified by Rasmussen & McCrane; x 400.) *Dorsal cochlear nucleus*. Axonal and preterminal degeneration after cerebellectomy. In this nucleus the degeneration phenomena are less marked than those observed in the ventral cochlear nucleus.

observed, in dogs and cats respectively, that when certain areas of the cerebellar cortex were damaged both sensory attention and some conditioned responses to acoustic stimuli were altered.

More recently Murphy, Spradley, Beran & Garwood (1961) observed that the action potential of the eighth nerve at the cochlear window of the cat sometimes presents amplitude alterations due to cooling or stimulation of the cerebellar audio-visual area identified by Snider & Stowell (1944 *b*).

At this point we began to wonder whether the anatomical data available justify the hypothesis that the second neuron of the acoustic way may be submitted to a cerebellar control action similar to that observed by Hagbarth & Kerr (1954) for the second neuron of the sensory ways. These authors observed that the transsynaptic response of the ventral column of the spinal cord to single-shock stimulation of the controlateral dorsal root (L 7) was blocked by stimulation of the ventral part of the "anterior vermis".

The literature on the efferent connections of the cerebellum with the nuclei of the cranial nerves reports univocal data only for the nuclei of the vestibular branch of the eighth nerve (Ramon y *Cajal*, 1909–11; Bec-

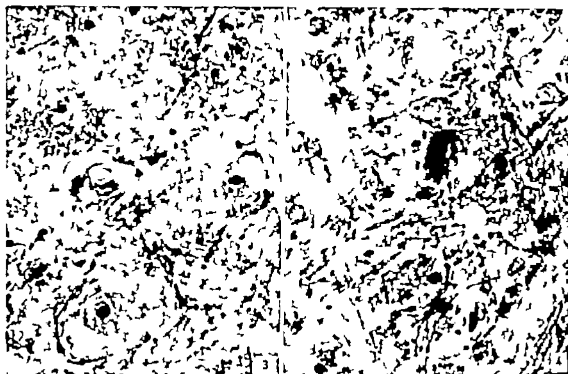


FIG. 3 (Nauta-Gygax, modified by Rasmussen x McCrane ×1200) *Retro-olivary nucleus* Axonal nd preterminal degeneration in the retro-olivary nucleus homolateral to the cut of th cerebellar peduncles

FIG. 4 (Nauta-Gygax, modified by Rasmussen & McCrane ×800) *Medial pre-olivary nucleus* Axonal nd preterminal degen rati n in th medial pre-olivary nucleus homolateral to the cut of th cerebellar peduncles.

cari 1943 Jansen & Brodal 1954 Dow & Moruzzi 1958 Bairati 1959 Crosby Humphrey & Lauer 1962)

Since we do not think the existence of cerebellifugal fibres going to the cochlear nuclei has ever been reported we made a study of this question.

In 20 guinea pigs (*Cavia cobaya*) weighing between 400 and 700 g, we carried out posterior craniotomy and then completely removed the cerebellum by aspiration

In another group of 20 guinea pigs we carried out posterolateral craniotomy and then cut the right cerebellar peduncles

The animals which survived respectively 9 of the 1st group and 10 of the 2nd were sacrificed on the 7th day after the operation. The oblongata was cut in serial sections and the technique of Nauta-Gygax (1954) as modified by Rasmussen & McCrane (1960) was then employed.

Study of the serial sections obtained from the animals of the 1st group revealed the presence of axonal and preterminal degenerative phenomena bilaterally in both the ventral cochlear nucleus and in the dorsal cochlear nucleus (Figs 1 and 2) The degenerative phenomena were much more marked in the former nucleus

Axonal and preterminal degenerative phenomena were also observed

bilaterally in the retro-olivary nucleus, the region where the crossed olivo-cochlear bundle originates (Rasmussen, 1946) and in the pre-olivary nuclei, which give rise to the direct olivo-cochlear bundle (Rossi & Cortesina, 1963 1965)

In the animals of the 2nd group, in which the right cerebellar peduncles were sectioned, axonal and preterminal degenerative phenomena were observed in the dorsal and ventral cochlear nuclei, in the retro-olivary nucleus (Fig 3) and in the pre-olivary nuclei (Fig 4) but only homolaterally at the side where the cerebellar peduncles were cut

Our research thus proves that cerebellifugal fibres reach the centres of the acoustic way and the intermediate stations of the centrifugal poly synaptic system which goes from the areas of the temporo-insular cortex to the receptor among the direct and crossed olivo-cochlear bundles (Desmedt, 1962 Rasmussen, 1964)

The results obtained up to now do not enable us to exclude that these fibres cross within the cerebellum. We are doing further research to clear up this aspect of the problem and give an exact definition to the origin and course of these fibres.

RÉSUMÉ

Dans deux groupes d'expériences sur des cobayes (cérébellectomie section monolatérale des pédoncules cérébelleu) les auteurs ont constaté à l'aide de la méthod de Nauta-Gygax modifiée pa Rasmussen et McCrane, l existence de fibres nerveuses qui relient le cervelet ux oyaux cochléaires, au noy rétro-li aire et ux oy ux pré-olivaires.

ZUSAMMENFASSUNG

In zwei R ihen von Versuchen an Meerschw inchen (Cerebellektomi monolateraler Schnitt der Kleinhirnstiel) beobachteten di Verfasser anhand der on Rasmussen und on McCrane Nauta-Gygaxschen M thode das Best hen on Fasern, w lch da Kleinhirn mit den Schneck nkernen, dem hinteren Oliven kern u d den vorderen Olivenkernen v rbinden

REFERENCES

A n , E. D 1943 Afferent areas i the cerebell m connected with the limbs. *Brain*, 66, 289

B rati, A., 1939 *Trattat di Anatomia Umana* Torino.

Beccari, N 1943 N urologia comparat anat mo-funzional del Vertebrati, compreso l'uomo. Firenze.

Barde, F and Bonnet V 1931 Caractères généraux de la réponse d cerv let à ne olée d'influx afférents. *J Physiol* (Paris) 43 662.

B er, P nd Francini, H., 1960 E istence d' foyer de projection acoustique h d lobe ansiforme du cerv let chez le Chat. *Comp R nd*, 251 791

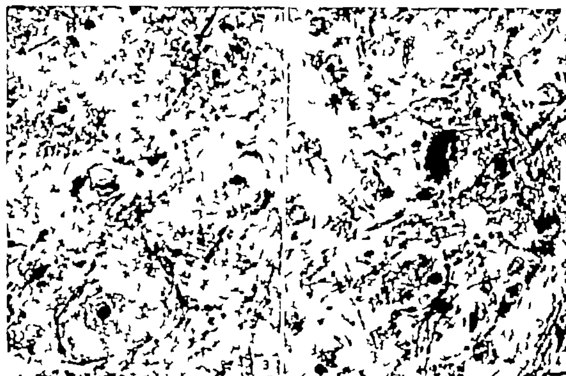


FIG 3. (Nauta-Gygax, modified by Rasmussen x McCrane 1200) *Retro-olivary nucleus* Ax nal and preterminal degen ration in th retro-olivary nucleus homolateral to the cut of the cerebella pedun les

FIG 4 (Nauta-Gygax, modified by Rasmussen & McCrane x 800) *Medi l pre-olivary nucleus* Ax nal and preterminal degeneration in the medial pre-oli ary nucleus homolateral to the cut of the cerebellar peduncles

cari 1943 Jansen & Brodal 1954 Dow & Moruzzi 1958 Bairati 1959 Crosby Humphrey & Lauer 1962)

Since we do not think the existence of cerebellifugal fibres going to the cochlear nuclei has ever been reported we made a study of this question.

In 20 guinea pigs (*Cavia cobaya*) weighing between 400 and /00 g, we carried out posterior craniotomy and then completely removed the cerebellum by aspiration

In another group of 20 guinea pigs we carried out posterolateral craniotomy and then cut the right cerebellar peduncles

The animals which survived respectively 9 of the 1st group and 10 of the 2nd, were sacrificed on the 7th day after the operation The oblongata was cut in serial sections and the technique of Nauta-Gygax (1954) as modified by Rasmussen & McCrane (1960) was then employed

Study of the serial sections obtained from the animals of the 1st group revealed the presence of axonal and preterminal degenerative phenomena bilaterally in both the ventral cochlear nucleus and in the dorsal cochlear nucleus (Figs 1 and 2) The degenerative phenomena were much more marked in the former nucleus

Axonal and preterminal degenerative phenomena were also observed

— 1944 *b* Recei ing reas of the tactile, uditory and i ual systems i the cerebell m. *J Neurophysiol* 7 331
W rroca, D G 1952 A neurohistological and neurophysiological study f afferent fiber tracts and recepti area of the ian cerebellum. *J Comp \ urol* 97 467

Cli ica O.R.L., 3 Via G nova,
Tori o, Italy

DISCUSSION

M Arslan I want t congratulate M Rossi, wh has given to us a demonstration—for the first time—that the cerebellum has very probably some functional influence on an exteroceptor such the cochlea.

G Rossi (Réponse) à Mr Arslan Le problème des rapports morph logiques et fonctionnels entre le cervelet et les organes se soriels est bien intéressant et je crois qu'il mérite beaucoup plus d attention que celle qu il a reçue jusqu ce moment.

CHAMBERS, W W and SPRAGUE, J M 1955 Functional localization in the cerebellum. II Som totopic organization in ortex and nuclei *Arch Neurol. Psychiat (Chic.)* 4 653

CROSBY E C HUMPHREY T and LAUER, E. W 1962 *Correlative Anatomy of the Nervous System* New Yo k

DESMEDT J E., 1962 Auditory-evoked pot ntials from cochlea to cort x as influenced by activation of the efferent olivo-cochlear bundl *J Ac ust Soc Amer* 34 1478.

DOW R S 1939 Cerebellar action pot ntials in response to stimulation of various afferent connections *J Neurophy iol* 2 543

DOW R S and ANDERSON R 1942 Cerebellar action potentials in response to timula-*tion of proprioceptors and ext roceptors in the rat J Neurophy iol* 5, 363

DOW R S and MORUZZI, G 1958 *Th Phy iology and Pathology of th Cerebellum.* Minneapoli

FADIGA, E., and PUPILLI, G C., 1964 Telecepti e components of the cerebellar function *Physiol Rev* 44 432

GUSEL NIKOV V I and IVA OVA, V I 1958 Electrical reaction in the cerebellum of fishes, turtles and pigeons in response to ext rnal stimuli *Sech nov Physiol J USSR* 44 107

HAGB RTH K. E., and KERR, D I B 19 4 Central influ nces on spinal affere t conduc-tion *J Neurophysiol* 17 295

JANSE. J and BRODAL, A 1954: *Aspe t of c r bellar anatomy* Oslo

LEVY C. K LOEBER, J D and KOELLA, W P 1961 The cerebellar acoustic response and it int raction with optic responses. *El ctroenceph Clin Neurophysiol* 13 235

MISRAHY G A., SPRADLEY J F BERAN, A. V and GARWOOD, V P 1961: Acoustic c rebellar pathway in cats. *J Neur physiol* 24 159

N UTA, W J H and GYGAX, P A 1954 Silver impregnation f degenerated axons in the central nerv us system. A modified technique. *Stain. T chn.,* 29 91

RADEMAKER, G G J 1931 *D Stehen Statisch Reaktionen Gleichgewicht reakt on n und Musk lt nus unt besond e Berücksichtigung ihr s Ve haltens bei kleinhirn-l sen Ti en.* Berlin

RAMON Y CAJAL, S 1909–1911 *Histologi du Systèm N veux d l'H mm et des Vertéb és* Paris.

RASMUSSEN G L 1946 The livary peduncl and ther fibe projecti ns of th up rior livary mplex *J Comp N urol* 84 141

— 1964 Anatomic relationships of th ascending and desc ndi g auditory systems. In *N urological aspects of audit ry and vestibular disord rs* edited by Fields, W S and Alford, B R Spri gfield.

RASMUSSEN G L., nd MCCRANE, E. P 1960 *personal communicati n*

RENZI, P 1863–1864 *Saggio di fi i logia perim ntale sui entri n rvo i d lla v t psi h ca nell quatt o classi d gli animali rteb ati* Milan

ROSSI, G d CORTESINA, G 1963 R search on the efferent in ervation f the in er ea *J Laryng* 77 202

— 1965 Th ff rent ochlea and vestibul y t m in *Lepu cuniculus* L. *Acta A ol (Basel)* 60 362

SH RRINGTON C. S 1900: The erebellum *In* Schaf r E. A *Textbook f Phy ology* Edinburgh and London.

SNIDER, R S., and STOWELL, A 1942 *a* E id nc of a represent ti f t ctile sensibility in th cerebellum of th cat. *F d P oc* 1 82.

— 1942 *b* E id nce f a projection of the optic ystem t the rebellum. *Anat Rec* 82 448

— 1944 *a* Electro- nat mical tudies ta til syst m in th cerebellum of m nke *(Macaca mulatta) An t R* 88 457

porte le n m processus postauditorius squamae (Körner) Ce prolongement couvre l'antrum qui est situé avec sa partie majeure dans le rocher La suture squamo-mastoïdienne sépare l écaille du rocher Elle disparaît déjà dans les premiers mois de la vie postnatale. Cette suture peut rester marquée par un sillon qui portant de l incisure pariétale gagne l apex du mastoïd. Elle peut déterminer la position de l antrum. Si le sillon n existe plus la position exacte de l antrum correspond à un enfoncement de l écaille du temporal nommé fo sette mastoïdienne ou *zone cribreuse retroméatique* Cette zone est perforée par des canaux vasculaires qui peuvent apporter à l'extériorisation du processus suppurative de l antrum Cette zone perforée correspond à notre *one ronde translucide* c est-à-dire à la paroi latérale de l antrum La vraie forme de cette zone et ses relations spatiales n ont pu être étudiées que sur la collection mentionnée car les sections histologiques à l exception de méthodes de reconstructi n plastique par des modèles, ne donnent pas une représentation spatiale bien déterminée

SUMMARY

I th postero-l ferior part f the temporal squama in newborns there can be seen round tra parent one which we called zon rotunda perlucida. Thi one of the squama co ers the antral ca ity f rming it lateral wall. The transparent zon disappears after birth but this region remains marked throughout lif as the w ll know Zona ribrosa retromeatica which i dicates t the surgeon the position f th Antrum.

ZUSAMMENFASSUNG

In der hi teren teren P rtie der Schläfenbeinschuppe kann man besonders im durchfallenden Licht, in h lle fast kreisru d St ll beobachten. Wir schlagen fur diesen T il der Sch ppe welcher in iner determinierten Entwi klungsperiode durchs htig ist und da Antrum deckelartig abschliesst, den Namen Zona rot nda perlucida vor Diese Zo e verschwindet mit der Knochenbildung in d eser Gegend, aber diese St lle bleibt auf di Dauer markiert und stellt einen wichtigen Wegweiser bei dem Aufsuchen des Antrums dar Sie entspricht nämlich genau derjenigen St lle beim Erwachsenen, di den Namen Zona cribrosa retromeatica trägt.

Tadarsl. 97 Zagreb Tanpaslavia

DISCUSSION

M Aralan I w t t sk Mrs. Krmpotić if the rea cribrosa (behind the meatus) she ha described i perforated by small veins through which the intracranial d the tramast idal venous ystem nd the xtracranial enou syst m communicates.

Acta oto-laryngologica 63 172-174 (1967)

QUELLE EST LA VRAIE SIGNIFICATION DE LA ZONE CRIBREUSE RETROMÉATIQUE?

J Krmpotić
Zagreb Yougoslavie

Dans la partie postéroinférieure de l écaille du temporal se trouve une zone ronde translucide à laquelle nous avons donné le nom Zona rotunda perlucida Cette zone couvre l antre formant sa paroi latérale Elle disparait après la naissance mais elle reste marquée pendant toute la vie comme la zone bien connue Zona cribrosa retromeatica qui determine la position de l antre

Nous avons remarqué dans la partie postéroinférieure de l écaille du temporal chez le nouveau né l apparition constante d une zone diaphane ronde ou ovalaire qui disparaissait pendant la première année de la vie Sa disparition coincide avec la disparition de la suture squamomastoidienne et avec l épaississement de l écaille même

A propos de cela nous avons examiné l écaille du temporal dans 150 séries complètes de crânes désarticulées se trouvant dans la célèbre collection des crânes du prof Perović.

En suivant cette formation aux stades plus jeunes de la vie fétale nous avons trouvé qu elle correspond à l antrum dont la paroi latérale forme l écaille du temporal Sur les préparations ou l écaille n était pas encore consolidée avec le rocher on a pu voir sur sa face interne au-dessous du tegmen un enfoncement rond L os qui formait le fond de cet enfoncement était presque transparent avec des trabécules tres minces En adaptant l écaille au rocher nous avons pu voir que cette partie de l écaille correspond parfaitement à l antrum qui en cette période est presque rond

Cette formation extraordinaire nous l avons trouvé le plus tôt chez les foetus dont la longueur était de 345 mm A cause de la forme et de la consistance nous avons donné à cette formation le nom *Zona rotunda perlucida*

La pneumatisation de l antrum commence du recessus épitympanique (Wittmaack) par élargissement concentrique de sa lumière qui s enfonce dans le tissu embryonaire et c est la raison pourquoi l antrum est tout d abord rond

La disparition de la zone perlucide marchait pas à pas avec la formation de l os dans cette région Mais cette place quand même reste toujours bien marqué et sert de guide dans la recherche de l antrum. Elle correspond à la zone cribreuse retroméatique de l adulte L écaille du temporal prend part en formation de l apophyse mastoidienne par un prolongement qui

porte le nom processus postaudiiorius squamae (Körner) Ce prolongement couvre l antrum qui est situé avec sa partie majeure dans le rocher La suture squamo-mastoïdienne sépare l écaille du rocher Elle disparait déjà dans les premiers mois de la vie postnatale. Cette suture peut rester marquée par un sillon qui portant de l'incisure pariétale gagne l apex du ma toïd Elle peut déterminer la position de l antrum Si le sillon n existe plu la position exacte de l antrum correspond à un enfoncement de l écaille du temporal nommé fo sette mastoïdienne ou one *cribreuse retroméatique* Cette zone est perforée par des canaux vasculaires qui peuvent apporter à l'ext riorisation du processus supp uratire de l antrum. Cette zone perforée correspond à notre ~one *ronde translucide* c est-à-dire à la paroi latérale de l antrum La vraie forme de cette zone et ses relations spatiales n ont pu être étudiées que sur la collection mentionnée car les sections histologiques à l exception de méthodes de reconstruction plastique par des modèles, ne donnent pas une représentation spatiale bien déterminée

SUMMARY

In th postero-inferi r part f the temporal squama in newborns there can be seen roo d transparent zon which we called zo rotunda perlucida. This zon f th squama co ers the antral ca ity formi g its lateral wall. The transparent zon disappears fter birth but thi region remain marked throughout lif the w ll kn w Zon cribrosa retromeatica which indicates t the surgeon the position f the Antrum

ZUSAMMENFASSUNG

I der hinteren unteren P rtie der Schläfenbeinschuppe kann ma besonders im durchfallenden Licht ei e h lle fast kreisrun le Stelle beobachten Wir schlugen f diesen Teil der Schuppe welcher in ei er d terminierten Entwicklungsperiod durchsichtig ist nd da Antrum deckelartig abschliesst, den Namen Zona rotunda perlucida vor Diese Zon erschwindet mit der K ochenbildung in dieser Gegend, aber d ese Stelle bl ibt f die Dauer markiert und stellt einen w htigen Wegweiser bei dem A fsu hen des A trums dar Sie entsp icht nämlich genau derjen gen St lle beim Lewa hsenen di den Namen Zona cribrosa retromeatica trägt

Todarska 97 Zagr b Tempoel le

DISCUSSION

M Arslan I w t t sk Mrs. Krmpotić if the area cribrosa (behind the meatu) she h described i perforated by small vei through which the intra-cr ial and the i tramast idal venous system and the extracranial venous tem commu icates.

1 672900

Acta oto-laryngologica 63 172-174 (1967)

QUELLE EST LA VRAIE SIGNIFICATION DE LA ZONE CRIBREUSE RETROMÉATIQUE?

J KRMPOTIĆ
Zagreb Yougoslavie

Dans la partie postéroinférieure de l écaille du temporal se trouve une zone ronde translucide à laquelle nous avons donné le nom Zona rotunda perlucida Cette zone couvre l antre formant sa paroi latérale Elle disparait après la naissance mais elle reste marquée pendant toute la vie comme la zone bien connue Zona cribrosa retromeatica qui determine la position de l antre

Nous avons remarqué dans la partie postéroinférieure de l écaille du temporal chez le nouveau né l apparition constante d une zone diaphane ronde ou ovalaire qui disparaissait pendant la première année de la vie Sa disparition coïncide avec la disparition de la suture squamomastoïdienne et avec l épaississement de l écaille même

A propos de cela nous avons examiné l écaille du temporal dans 150 séries complètes de crânes désarticulées se trouvant dans la célèbre collection des crânes du prof Perović.

En suivant cette formation aux stades plus jeunes de la vie fétale nous avons trouvé qu elle correspond à l antrum dont la paroi latérale forme l écaille du temporal Sur les préparations ou l écaille n était pas encore consolidée avec le rocher on a pu voir sur sa face interne au-dessous du tegmen un enfoncement rond L os qui formait le fond de cet enfoncement était presque transparent avec des trabécules très minces En adaptant l écaille au rocher nous avons pu voir que cette partie de l écaille correspond parfaitement à l antrum qui en cette période est presque rond

Cette formation extraordinaire nous l avons trouvé le plus tôt chez les foetus dont la longueur était de 345 mm A cause de la forme et de la consistance nous avons donné à cette formation le nom *Zona rotunda perlucida*

La pneumatisation de l antrum commence du recessus épitympanique (Wittmaack) par élargissement concentrique de sa lumière qui s enfonce dans le tissu embryonaire et c est la raison pourquoi l antrum est tout d abord rond

La disparition de la zone perlucide marchait pas à pas avec la formation de l os dans cette région Mais cette place quand même reste toujours bien marqué et sert de guide dans la recherche de l antrum Elle correspond a la zone cribreuse retroméatique de l adulte L écaille du temporal prend part en formation de l apophyse mastoïdienne par un prolongement qui

FILM PEEI SHOW AUDIOMETRY

M R Dix
London England

The l eep-Show (Dix & H llpike 1947) was designed to overcome the great practical difficulties f obtaining rapidly a reliable pure-tone audiogram in young children.

A new sound film was shown describing the Feep-Show equipment and technique a d its pplication in a two-year-old hild.

RESUME

Le Peep-Show (appareil à vue stéréoscopique Dix & Hallpike 1947) a été conçu pour surmonter les grandes difficultés pratiques que présente l'obtention rapide d'un audiogramme fiable de t n pur chez les jeunes enfants.

Un nou eau film sonore était projété lécri ant l équipement et la technique d ue stéréoscopique ainsi que son application à un enfant âgé de deux ans.

ZUSAMMENFASSUNG

Der Guckkasten oder „l eep-Show" (Dix & Hallpike 1947) wurde entwickelt, um di grossen praktischen Schwierigkeiten bei der schnellen Erzielung ines verlässlichen reinen Ton-Audiogramms bei Kleinkindern zu überwind n.

Ein neuer Tonfilm wurde gezeigt, d da Gu kkasten Verfahren und die zugehörige Ausrüstung sowie die Anwendung desselben bei einem zweijährigen Kind beschreibt

DISCUSSION

G F G eloer J voulai avoir l opinion d Mlle Dix sur l utilisation d'un petit train électrique tel que Mme le Docteur Trenque nous l'avait montré à la place d images qui pour beaucoup d entre eux ne représentent rien ne con- n sant pa les legendes surtout quand il agit de très jeunes sourds.

A Lauli wie- I must congratulate Mlle Dix on her extremely valuable and nform ti e description of the peepshow nd its particula place in the armamentarium of th ot logist a d audiologist. Thi method of testing hearing in oung children i st ll one in which there are few fa ilities for repeated obser tions. The oto-audiologist from Hungary Mirkowitz, Virsow La g, Orban, Pallas, Csan i, Trenque Slatten and Withart from Toronto stated that Mlle D x idea n peepshow testing of hearing is f the greatest practical value

G. Portmann. Je félicite Mme Krmpotić pour sa si intéressante communication. *Mais je voudrais lui demander quels sont, à son avis, les rapports exacts* entre la zone criblée et l'antre.

Celui-ci formé par la partie postérieure du système pneumatique primaire qui se développe entre l'os squameux et l'os pétreux est considéré comme correspondant à la zone criblée rétroméatique.

Celle-ci placée sur l'apophyse écailleuse de la mastoïde donne au point de vue chirurgical un point de repère précis tant par son extension que par sa situation.

W. Kindler. Ich möchte gerne Mrs. Krmpotić fragen wie es sich mit dem Vorhandensein der Zona cribrosa retromeatica bei den primär intrauterin pneumationsgehemmten Warzenfortsätzen verhält?

Mme Krmpotić (Réponse): à Mr Arslan. Nous avons, pour le moment, étudié seulement les pièces macroscopiques. Les études microscopiques du temporal ont été faites par Bast et Anson.

à Mr G. Portmann. L'écaille du temporal prend part à la délimitation de l'antre mastoïdien justement par cette zone translucide que nous avons *décrite*. La future zone cribreuse correspond à la zone translucide et elle nous donne ainsi la position de l'antre.

à Mr Kindler. La zone perlucide ainsi que la future zone cribreuse correspond à l'antre et les cellules pneumatiques se développent plus tard. Par conséquence il n'y a pas une relation entre les cellules mastoïdiennes et la zone translucide, les cellules se développant indépendamment.

FILM PEEP SHOW AUDIOMETRY

M R Dix
London England

The Peep-Show (Di & Hallpike 1947) wa designed to overcome the great practical difficulties of obtaining rapidly a reliable pure-tone audiogram in young hildren.

A new sound film was shown describi g th Peep-Show equipment and technique and its application in a two-year-old child.

RÉSUMÉ

Le Peep-Show (appareil à vu stéréoscopique Di & H llpike 1947) a été conçu pour surmo ter les gra des difficultés pratiques que présent l'obtention rapid d'un udiogramme fiable de ton pur chez les jeunes enfants.

Un nouveau film sonore ét it projété décrivant l'équipeme t et la technique de vue téréoscopique ainsi que son pplication à un enfant âgé de deux ans.

ZUSAMMENFASSUNG

Der Guckkasten oder „Peep-Show" (Di & Hallpike 1947) wurde entwickelt, um die grossen praktischen Schwierigkeiten bei der schnellen Erzielung ines verlässlichen reinen Ton Audiogramm bei Kl inkindern zu überwinden

Ein neuer Tonfilm wurde gezeigt, der das Guckkasten Verfahren und die zuge hörige Ausrüstung sowie die Anwendung desselben bei inem zweijährigen Kind beschre bt

DISCUSSION

G F Grei e Je voulai avoir l'opinion de Mlle Dix sur l'utilisation d un petit train électrique tel que Mme le Docteur Trenque nous l'avait montré à la place d'images qui, pour bea coup d entre eu ne représentent rien ne connaisant pa les légendes surtout quand il git de très jeunes sourds.

A Laskiewic I must congratulat Mll Dix on her extremely valuable and formativ description of the peepshow nd its particular place in the armament rium of the otologist nd diologist. This method f testing hearing in young hildren is still on in which there are few facilities for repeated observations. The oto-audiologists from Hungary Mitricowit, Virsow Lang, Orban P has, Czany Trenque Statten d Wishart from Toront stated that Mlle D x idea peepshow testi g f hearing i f the greatest practical value

G Portmann Je félicite Mme Krmpotić pour sa si intéressante communication Mais je voudrais lui demander quels sont à son avis, les rapports exacts entre la zone criblée et l antre

Celui-ci formé par la partie postérieure du système pneumatique primaire qui se développe entre l os squameux et l os pétreux, est considéré comme correspondant à la zone criblée rétroméatique

Celle-ci placée sur l apophyse écailleuse de la mastoïde donne au point de vue chirurgical un point de repère précis tant par son extension que par sa situation

W Kindler Ich möchte gerne Mrs. Krmpotić fragen wie es sich mit dem Vorhandensein der Zona cribrosa retromeatica bei den primär intrauterin pneumationsgehemmten Warzenfortsätzen verhält?

Mme Krmpotić (Réponse) à Mr Arslan Nous avons pour le moment étudié seulement les pièces macroscopiques. Les études microscopiques du temporal ont été faites par Bast et Anson

à Mr G Portmann L écaille du temporal prend part à la délimitation de l antre mastoïdien justement par cette zone translucide que nous avons décrite. La future zone cribreuse correspond à la zone translucide et elle nous donne ainsi la position de l antre

à Mr Kindler La zone perlucide ainsi que la future zone cribreuse correspond à l antre et les cellules pneumatiques se développent plus tard Par conséquence il n y a pas une relation entre les cellules mastoïdiennes et la zone translucide les cellules se développant indépendamment.

Acta oto-laryngologica 63, 113 (1947)

FILM PEEP-SHOW AUDIOMETRY

M R. DIX
London Fngland

The Peep-Show (Dix & Hallpike 1947) wa designed t overcome th great practical difficulties of obtaining rapidly reliabl pure-tone diogram in young hildren

A new sound film was shown describing th Peep-Sh w equipment and technique and its application in two-ye r-old child

RÉSUMÉ

Le Peep-Show (pparell à vue stéréoscopique Dix & Hallpik 1947) été conçu pour surmonter les grandes difficultés pratiques que présente l' btention rapide d'un udiogramme fiable de ton pur chez les jeunes nfants.

L nou eau film so ore était projété décrivant l'équipement et la technique de ue stéréoscopique ainsi que son application à un enfant âgé de deux ans.

ZUSAMMENFASSUNG

Der Guckkasten oder Peep-Show" (Dix & Hallpike 1947) wurd entwickelt, um di grossen praktischen Schwierigkeiten bei der schnellen Erzielung i es erlasslichen reinen Ton A diogramms bei klei kindern zu überwinden.

Ein neuer Tonfilm wurde gezeigt, der d Guckkasten Verfahre und di zugehörige Ausrüstung sowie die Anwendung desselben bei in m zweijährigen Ki d beschreibt.

DISCUSSION

G F Gre er J voulai a ir l'opinion de Mlle Dix sur l utilisation d un petit train électrique tel qu Mme le Docteu Trenque nous l' vait montré à la place d'images qui, pour beaucoup d entre eux, ne représentent rien, ne connaissant pa les légendes surtout qua d il agit de très jeunes sourds.

A Laskiewi I must congrat late Mlle Dix on her extremely valuable and informative description f the peepshow and its particular place in the armamentarium of th otologist and udiologist. Thi method of testing hearing in young hildren i still on in which there re few facilities fo repeated observations. The oto-audiologist from Hungary Mürlcowiz, Virsow Lang, Orban P Has, Csanyi, Trenque Statten and Wishart from Toronto stated that Mlle D idea in peepshow testing of hearing is of the greatest pra tical valu

Acta oto-laryngologica 63 178–181 (1967)

ON THE DRAINAGE OF THE NORMAL FRONTAL SINUS OF MAN

W MESSERKLINGER
Graz Austria

From the Ear Nose and Throat Department (Head Prof Dr W Messerklinger) University Hospital Graz

The conveyance of secretion in the frontal sinus system of man follows an "open circular course in which secretion is conveyed from the medial wall of the ductus frontalis via the ostium internum the septum interfrontale with the adjacent parts of the anterior and posterior wall, and then in an archlike direction laterally From above and laterally it reaches the bottom of the frontal sinus and then travels by way of the lateral part of the ostium internum again into the ductus. There part of it is conveyed via the hiatus semilunaris into the middle nasal duct whilst the other part by way of a dimple in the ductus again arrives at the medial wall along which it is once more conveyed upwards and through the frontal sinus. The passages of conveyance of secretion, where important anatomical variants are concerned—as a defect in the septum interfrontale large extrusions in the ductus frontalis, accessory ostia to adjacent cells, conveyance in frontal ethmoidal cells in case of frontal sinus aplasy—and many more things will be discussed as well

The drainage of paranasal sinuses is mainly performed by the conveyance of secretion which being a very complex process, is dependent on the functions of the mucous membrane the ciliary action secretion, resorption amount and property of secretion and finally on the condition of the mucosa and the ostia

Over twenty years ago A C. Hilding (1944) reported on the passage of secretion in the human frontal sinus that it is conveyed from the septum interfrontale laterally into the most extreme sinuses and from there via the bottom of the frontal sinus into the ostium My own examinations fully correspond to the observations made by Hilding Since however I constantly found a strong upward conveyance from the ostium medially it seemed important to me to examine the frontal sinuses and their often very *complicated system of excretory duct* I was able to make the following observations

From the medial half of the ostium internum secretion is conveyed via the septum interfrontale and the adjacent parts of the anterior and posterior wall in an upward and arched direction laterally but during this process it also reaches the most lateral areas of the sinus and finally travels by way of the bottom of the frontal sinus to the lateral region of the ostium The conveyance therefore in the right frontal sinus, as seen from inside the cranium is in the clockwise direction in the left one in the counter-clockwise direction

In the excretory duct the directions of conveyance correspond to the sinus, i.e. the medial direction inside the sinus, the lateral one outside of it. Only a certain part of the secretion conveyed laterally from the sinus gets to the hiatus semilunaris and to the middle nasal duct respectively the other part being mainly conveyed through the anterior lateral ostium gathers in a dimple of the enlarged ampulliform ductus, where it forms an eddy and from there the secretion is again conveyed through the medial ostium to the frontal sinus. In the frontal sinus system secretion, as has been explained is moved in a circular course and only a certain amount of it is discharged into the nose.

Very often cells are in broad connection with the ductus frontalis, in which secretion is conveyed according to the side in which the cells are situated, i.e. as seen from inside the cranium on the right side in the clockwise direction, on the left one in the counter-clockwise direction The secretion moving in a circular course in these dilations, too, comes into contact, depending on the situation of the ostium either with the secretion in the ductus frontalis or with the secretion in the lateral plane of the middle concha the latter one travels upwards and backwards from the top of the concha. Depending on the property of secretion little particles ascending or descending might pass during this process from one course into another i.e in an extreme case it moves from the top of the middle concha as far as the frontal sinus.

The secretion which is conveyed out of the lateral ostium internum travels—provided that it is not collected in a deepening of the ductus and conveyed into the frontal sinus again—into the most anterior area of the hiatus semilunaris and from there it travels quickly backwards by way of the processus uncinatus and the medial plane of the lower concha

The conveyance of secretion in the frontal sinus of man takes place in a circular course as has been demonstrated, from which constantly a certain amount of secretion is discharged into the middle nasal duct. I would call this conveyance therefore an open circular course" I found the same principle in all frontal sinuses I have examined so far

The variable anatomical structure of the frontal sinus system is reponsible for several characteri tic features

The passage of secretion i interesting as well as important in the case f a defect of the septum interfrontale or even its complete absence. I wa able to examine a frontal inus which serves as an example of an extreme case the septum f which wa only indicated by a thin boneledge from bove on the anterior side the right sinus of which was small and the left one twice as large from which, however only from the right part did an opening lead into the right nose From the medial part of the ostium secretion travelled upwards whilst the main bulk of secretion pa sed by the indicated septum on the right side laterally to the right side a small mount of it was directed upward to the left side and in an archlike manner laterally then it travelled along via the bottom and the caudal part of the anterior wall, where it formed an eddy medially in



FIG 1 Passages of secreti n in the frontal sinus and ductus fro talis.

the counter-clockwise direction This eddy kept on travelling medially until it finally reached the strong upward current from the medial ostium, then it travelled upwards medially in the right frontal sinus and on in an archlike manner laterally and finally opened into the lateral part of the ostium by way of the bottom of the frontal sinus Secretion travelling through the left frontal sinus of the above-mentioned case thus described as far as it came from the ostium the shape of a horizontal eight"

The bottom of the frontal sinus may be protruded medially anteriorly or laterally from the ostium by cells, which, if opening into the ductus of the sinus frontalis, impose as extrusions of the ductus they may also open isolated in close proximity to the processus uncinatus into the middle nasal duct Ostia of different sizes ranging from oval shaped to slitlike may connect the bottom of the frontal sinus with these cells and depend ing on shape and property of secretion may also be used for the con veyance of mucus on an oval shaped large bony ostium of that kind, which was diminished in a concentric way by a mucosal duplicature I was able to observe with secretion being in a normal state that secretion was conveyed out of the frontal sinus from practically everywhere in its circumference As soon as the secretion however became more viscous after a hypertonic Sole-Spray that border of the ostium only correspond ing to the direction of conveyance was used for conveyance, whilst the borders being parallel to conveyance, were not used and from the region facing the current secretion was repeatedly drawn even out of the cell

to the bottom of the frontal sinus and was passed on there. Slit-like ostia between the ethmoidal cells and the bottom of the frontal sinus or the lateral area of the ostium are covered by the Gel Film I was not able to observe an exchange of secretion in cases like that

During conveyance from the frontal sinus into the ductus the current repeatedly cuts the lateral area of the ostium internum in a tangential way If the secretion is a little bit more viscous this may bring about the result that it again gets into the upwards leading current and is transferred through the frontal sinus for a second time whilst only a small quantity of secretion gets into the ductus. If viscosity increases a completed circular course is only possible through the frontal sinus from where secretion can no longer get into the exit

If secretion becomes more viscous in the duct, too the medial upward conveyance becomes slower as well and can no longer overcome or get to the ostium internum. In that case secretion gathers immediately beneath the ostium, finally gets into contact with the current leading downwards in the lateral ductus and follows a circular course in the ductus. The courses in the frontal sinus and in the ductus follow the same direction, i.e. medially in the upward direction, laterally in the downward one but at their meeting point the courses are contrary to each other With the change of the property of secretion ascending or descending secretion and little particles contained in it may change from one circle to the other

The extrusi ns of the ductus frontalis may differ from one another quite considerably As an extreme case I observed a large cell which had pneumatized the whole of the crista galli and was connected with the medial plane of the right exit of the frontal sinus by a large ostium. From the ductus secreti n was conveyed upwards into the bulla galli by the rear half of the ostium whilst it was conveyed out of the bulla galli by the anterior half This particular cell was also connected with the left middle nasal duct by a small ostium which opened just behind the beginning of the middle concha, but in front of the beginning of the hiatus semilunaris. Through this ostium secretion was conveyed out of the cell by th rear part whilst it was conveyed into the cell by the anterior one In that case therefore secretion could be conveyed from the medial plane of the right ductus frontalis via the rear half of the bulla galli into the left middle nasal duct through the anterior part of the bulla, however from the left middle nasal duct into the right ductus frontalis, and from there into the right frontal sinus.

I have been ble t observe a variation of the direction of conveyance only nce so f r In the right frontal sinus secretion travelled from the lat ral area of the ostium via the bottom of the sinus laterally then upwards and medially and finally l ft the sinus by way of the medial part of the ostium

In conclusion one question ha to be touched upon i.e what part small inuses play during the conveyance of secretion. These sinuses can re

peatedly be observed to take the place of a frontal sinus in a X ray photograph and are often called frontal ethmoidal cells in common clinical usage So far I have only been able to examine one of these sinuses, which was about the size of a cherry it did not reach the median line. Since that mode of conveyance is typical of the ethmoidal cells, I considered the above mentioned sinus as a large ethmoidal cell which in case of absence of the frontal sinus had taken its place The frontal sinus of the other side was developed normally and also conveyed secretion properly

All the above mentioned observations and some others in connection with pathological processes are included in my coloured sound film "The Conveyance of Secretion in the Frontal Sinus of Man so that they can be demonstrated in their natural progress at any time

RÉSUMÉ

Le transport de secret dans le système du sinus frontal s exécute en circuit ouvert le secret se mouvant de la paroi médiale du ductus frontalis vers le haut *à travers le ostium internum le septum interfrontale avec les parties voisinantes* de la paroi frontalet et arrière et ensuite en arc vers latéral. D en haut et de latéral il parvient au fond du sinus frontal et se rend à travers la partie latérale de l ostium internum de nouveau dans le ductus de là une partie est transportée à travers le hiatus semilunaris dans le méat nasal médial, pendant que l autre parvient à travers un petit enfoncement de nouveau à la paroi médiale d ou elle est de nouveau dirigée en haut et dans le sinus frontal. Les chemins du transport de secret lors d importantes variantes anatomiques comme une défectuosité dans le septum interfrontale de grands retroussements dans le ductus frontalis, des *ostles accessoires à des cellules voisines, le transport dans les cellules* ethmoidales frontales lors d'une aplasie du sinus frontalis, etc ont également commentées.

ZUSAMMENFASSUNG

Der Sekrettransport im menschlichen Stirnhohlensystem verlauft in einem „offenen Rundkurs" in dem das Sekret von der medialen Wand des Ductus *frontalis nach aufwärts über das Ostium internum* das Septum interfrontale mit den angrenzenden Partien der Vor und Ruckwand und dann bogenförmig nach lateral bewegt wird Von oben und lateral gelangt es auf den Stirnhöhlenboden und wandert über die laterale Partie des Ostium internum wieder in den Ductus dort wird ein Teil über den Hiatus semilunaris in den mittleren Nasengang transportiert während das andere über ein Grübchen im *Ductus wieder an die* mediale Wand gelangt an der es wieder aufwärts und durch die Stirnhöhle geleitet wird Die Wege des Sekrettransportes bei wichtigen anatomischen Varianten wie Defekt im Septum interfrontale große Ausstulpungen im Ductus frontalis, akzessorische Ostien zu benachbarten Zellen der Transport in frontalen Siebbeinzellen bei Stirnhöhlenaplasie u a werden ebenfalls besprochen

REFERENCES

Hilding, A. C., 1944 The Physiology of Drainag f N sal Mucus. *Ann. Otol* 53 35
Messerklinger, W 1966 Die Drainage der menschlichen Nasen-N benhöhlen ter normalen und pathologischen Bedingungen. 1 Mitteilung. *Mschr Ohrenh ilk* 100 44. — 2. Mitt II ng. *Mschr Ohrenheilk.* (in press)

E.N.T Dept University Hospital
G az Austria

DISCUSSION

Mr Naumann Glückwunsch zu Mr Messerklingers instruktivem Film. 3 Fragen

) I der Nasenhaupthöhle gibt es für den Sekrettransport „E pressrouten und „In dasme Strassen Gibt es etwas Ähnl ches in der Stirnhöhle?

b) Wi ist der Ei fl ss on Temperatur pH Eiterstagnation usw uf die Ci liartätigkeit in der Stirnhöhle?

) Wie ist die Sekretdrainage und die Richtung des Sekrettransportes, wenn da Flimmerepithel des A sführungsganges geschädigt ist (z. B. durch chronische Entzündung, N rbenbildung usw)?

W Kindler Frage an Mr Messerklinger Si d dieselben physikalischen und Strömungsgesetze bei Lebenden und Toten gegeben? K mmt nicht beim Le benden mit sei em halboffenen Höhlensystem nicht och der Ei fluss von Pulsatio u d Respiration hinzu?

G v Sch lthess Frage an Mr Messerklinger Wie lange bleibt die Flimmer aktio nach dem Tod best hen?

L. Rüedi Frage an Mr Messerklinger Hängt di Richtung des Flimmerstromes on der K pflage ab?

W Messerkli ger (Antwort) zu Mr Nauma 1) ausgesprochen Expressrouten wi sie in der N se beschrieben worden si d, habe ich i der Stirnhöhle nicht beobachten können

2) Be Erkranku gen ist der Sekrettransport, unabhängig von der Schleimhautschw llung, im wesentlichen normal, solange i ht eine granulierende Ent zündung oder Ulsera d Epith l zerstört hat.

3) Über einen erschlossenen Ductus bzw Ostium interinner frontale wird das Sekret hi weg transportiert, es bew gt sich dan in einem Rundk rs durch ie Stirnhöhl

zu M Ki dler Luftdruckschwanku gen durch di Atmung dürften k um nen Einfluss auf den Sekrettransport haben, da in den Nebenhöhlen ein Luftströmung im üblichen Si n f hlt die Dru kschw kungen bei ruhiger At mung betragen pro Atemzyklu a. 10–12 mm Wa se d. h. weniger als 1 mm Hg. Das reicht n für ei Verschiebung der Luftsäule im Ductus. Bei der akuten Entzündung unterstützt d Pulsation der ganzen Mucosa ausgiebig. Bei manchen Formen der hronischen Entzü dung kommt es durch Druckerhöhung in der Lu ge wie beim Sch euzen Niesen u d Pressen, zu rascher und usgiebige Volumsvermehru g der Si usmucosa, was ebenf lls die Drainage wirkungsv ll unterstützt.

zu M Sch ulthes d Schleimha tparenchym der Nebenhöhlen kann den Tod des Gesamtorga i mu 1 2 T ge länger überleben.

zu M Rüedi Der Sekrettran port ist von der Kopflage unabhängig.

peatedly be observed to take the place of a frontal sinus in a X ray photograph and are often called frontal ethmoidal cells in common clinical usage So far I have only been able to examine one of these sinuses, which was about the size of a cherry It did not reach the median line Since that mode of conveyance is typical of the ethmoidal cells, I considered the above mentioned sinus as a large ethmoidal cell which in case of absence of the frontal sinus had taken its place The frontal sinus of the other side was developed normally and also conveyed secretion properly

All the above-mentioned observations and some others in connection with pathological processes are included in my coloured sound film "The Conveyance of Secretion in the Frontal Sinus of Man" so that they can be demonstrated in their natural progress at any time

RÉSUMÉ

Le transport de secret dans le système du sinus frontal s exécute en circuit ouvert le secret se mouvant de la paroi médiale du ductus frontalis vers le haut à travers le ostium internum le septum interfrontale avec les parties voisinantes de la paroi frontalet et arrière et ensuite en arc vers latéral D en haut et de *latéral il parvient au fond du sinus frontal* et *se rend à travers la partie latérale* de l ostium internum de nouveau dans le ductus de là une partie est transportée à travers le hiatus semilunaris dans le méat nasal médial, pendant que l autre parvient à travers un petit enfoncement de nouveau à la paroi médiale d où elle est de nouveau dirigée en haut et dans le sinus frontal Les chemins du transport de secret lors d importantes variantes anatomiques comme une défectuosité dans le septum interfrontale de grands retroussements dans le ductus frontalis, des osties accessoires à des cellules voisines, le transport dans les cellules ethmoidales frontales lors d une aplasie du sinus frontalis, etc., ont également commentées.

ZUSAMMENFASSUNG

Der Sekrettransport im menschlichen Stirnhöhlensystem verläuft in einem offenen Rundkurs" in dem das Sekret von der medialen Wand des Ductus frontalis nach aufwärts über das Ostium internum das Septum interfrontale mit den angrenzenden Partien der Vor und Rückwand und dann bogenformig nach lateral bewegt wird Von oben und lateral gelangt es auf den Stirnhöhlenboden und wandert über die laterale Partie des Ostium internum wieder in den Ductus dort wird ein Teil über den Hiatus semilunaris in den mittleren Nasengang transportiert während das andere über ein Grübchen im Ductus wieder an die mediale Wand gelangt an der es wieder aufwarts und durch die Stirnhöhle geleitet wird Die Wege des Sekrettransportes bei wichtigen anatomischen Varianten wie Defekt im Septum interfrontale große Ausstulpungen im Ductus frontalis, akzessorische Ostien zu benachbarten Zellen der Transport in frontalen Siebbeinzellen *bei Stirnhöhlenaplasie u a. werden ebenfalls* besprochen

REFERENCES

Hilding, A. C., 1944 The Physiology of Drainage of Nasal Mucus. Ann Otol 53 35
Messerklinger, W 1966 Die Drainage der menschlichen Nasen-Nebenhöhlen unter normalen und pathologischen Bedingungen 1 Mitteilung. *Mschr Ohrenh ilk* 100 56. — 2. Mitteilung *Mschr Ohrenh ilk* (in press)

E.N.T Dept University Hospital
Graz Austria

DISCUSSION

Mr Naumann Glückwunsch zu Mr Messerklingers instruktivem Film. 3 Fragen

a) In der Nasenhaupthöhle gibt es für den Sekrettransport „Expressrouten und „langsame Strassen Gibt es etwas Ähnliches in der Stirnhöhle?

b) Wie ist der Einfluss von Temperatur pH Exteralagnation usw auf die Ciliartätigkeit in der Stirnhöhle?

c) Wie ist die Sekretdrainage und die Richtung des Sekrettransportes, wenn das Flimmerepithel des Ausführungsganges geschädigt ist (z. B. durch chronische Entzündung, Narbenbildung usw)?

W Kindl Frage an M Messerklinger Sind dieselben physikalischen und Strömungsgesetze bei Lebenden und Toten gegeben? Kommt nicht beim Lebenden mit seinem halboffenen Höhlensystem nicht noch der Einfluss von Pulsation und Respiration hinzu?

G Sch lthess. Frage an M Messerklinger Wie lange bleibt die Flimmer aktio nach dem Tod bestehen?

L. Rüedi Frage an M Messerklinger Hä gt di Richtung des Flimmerstromes von der Kopflage b?

W Messe klinge (Antwort) zu Mr Naumann 1) ausgesprochene Expressrouten wie al in der Nase beschrieben worden si d h be l h in der Stirnhöhle ht beobachten könn n

2) Bei Erkra kungen ist der Sekrettra sport, unabhängig von der Schleimhautschw llung, im wesentlichen n rmal, solange nicht ein granulierende Entzundung oder Ulsera d Epithel zerstört hat.

3) Über l en erschlossenen Ductus bzw Ostium interin er frontal wird da Sekret hinweg tra sportiert es bewegt sich dann in inem Rundkurs durch die Stirnhöhle

zu M Kindler Luftdru kschwankungen durch die Atmung dürften kaum inen Einfluss uf den Sekrettra sport haben da in den Nebenhöhlen eine Luftströmung im üblichen Si n fehlt die Druckschw nkungen bei ruhiger At mung betragen pro Atemzyklu ca 10 12 mm Wa se d.h weniger als 1 mm Hg. Das rei ht ur für in Verschiebu g der Luftsä le im Ductus. Bei der akuten Entzü dung unterstützt di Pulsation der ge en Mucosa ausgiebig. Bei manchen Formen der hronischen Entzü dung kommt es durch Dru kerhöhung in der Lage wie beim Schneuzen, Niesen und Pressen zu rascher und usgiebiger Volumsvermehrung der Sin esmucosa, was benfalls die Drainage wirkungsvoll unterstützt.

zu M Schulthes das Schleimh utparenchym der Nebenhöhlen kann d n Tod des Gesamtorga ismu 1 2 T ge länger überleben.

zu M Rüedi Der Sekrettransport ist von der Kopflage un bhängig.

Acta oto-laryngologica 63 188-190 (1967)

ENREGISTREMENT DE LA RÉPONSE VESTIBULAIRE PAR UTILISATION D'UN AMPLIFICATEUR À COURANT CONTINU

G. F. GREINER, C. CONRAUX, M. COLLARD et P. PICART
Strasbourg, France

L'utilisation d'un appareil de mesure et d'enregistrement à courant continu particulièrement adapté à la nystagmographie offre des possibilités intéressantes pour l'étude théorique et clinique du mouvement oculaire en général et du réflexe vestibulo-oculogyre en particulier.

L'amplification à courant continu est peu utilisée en électronystagmographie. Les nombreux potentiels électriques extra-vestibulaires inévitablement recueillis et amplifiés par cette méthode peuvent atteindre plusieurs dizaines de millivolts. De tels « courants de dérive » dûs essentiellement à la polarisation des électrodes et à la variation aléatoire de la résistance cutanée saturent rapidement l'appareillage et en rendent l'utilisation pratique très délicate.

Cependant il permet seul l'enregistrement fidèle des variations du champ électrique périoculaire lors des déplacements de l'œil, et en particulier de ses mouvements lents, toniques.

Le nystagmographe que nous avons mis au point avec l'aide du Service Electronique du Centre d'Etudes Nucléaires de Grenoble (MM. J. Max et F. Merdrignac) a voulu pallier à ces inconvénients. Sa manipulation reste aussi simple que celle d'un appareil à courant alternatif. Ses possibilités sont multiples et son prix de revient tout à fait abordable.

CARACTÉRISTIQUES DE L'APPAREIL

1. Il comprend deux chaînes identiques pouvant fonctionner en amplification continue ou alternative, avec dans ce dernier cas, un choix pratiquement illimité de la constante de temps (constantes affichées de 0,01 à 1,5 s, et possibilité d'obtenir par simple adjonction d'éléments capacitifs embrochables une constante jusqu'à 10 s.).

2° Il possède une grande sensibilité (inférieure à 10 microvolts/cm) et une dérive minime (inférieure à 5 microvolts/15 minutes).

3. Il est équipé d'un *système de rattrapage automatique de dérive*.

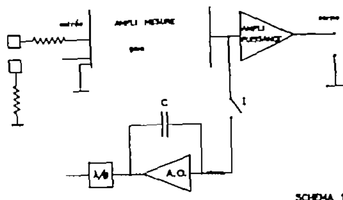


Fig. 1 Schéma de principe du dispositif de rattrapage de dérive.

La solution jusqu'ici proposée consiste à appliquer à l'entrée de l'amplificateur continu de mesure une contre-tension ajustée à la main de manière à ramener le signal global dans la plage de fonctionnement de l'amplificateur

L'inconvénient de cette méthode est que le temps nécessaire pour effectuer cette correction manuelle de la dérive est trop important, et que d'autre part il n'est pas possible de recentrer exactement le signal sans des tâtonnements qui nuisent à l'interprétation des résultats.

Le dispositif proposé permet de ramener automatiquement et instantanément la plume de l'oscillographe à la ligne de base chaque fois que l'enregistrement atteint la limite de saturation, en appliquant à l'entrée de l'amplificateur continu une contre-tension juste nécessaire pour recentrer le signal. La Fig. 1 montre le principe de ce dispositif

Lorsqu'on ferme l'interrupteur I la capacité C branchée aux bornes de l'amplificateur opérationnel AO se trouve chargée très rapidement (environ 0,001 seconde) à la valeur de la tension de sortie. Lorsqu'on ouvre l'interrupteur I cette tension se trouve appliquée après atténuation convenable (1/G) à l'entrée de l'amplificateur et y demeure appliquée jusqu'à ce qu'on renouvelle l'opération

La commande de cet interrupteur peut être manuelle ou automatique au moyen d'un dispositif à seuils branché à la sortie de l'amplificateur continu.

4 Il comprend un *système de compensation de dérive*

La polarisation des électrodes cutanées est en effet surtout importante dans les premières minutes de l'examen Sa pente est pratiquement constante puis elle s'annule

Il est donc intéressant de compenser cette dérive en lui opposant une contretension de pente sensiblement égale (Fig 2) L'amplificateur AO est alors utilisé en générateur de rampe (intégrateur parfait) La pente de

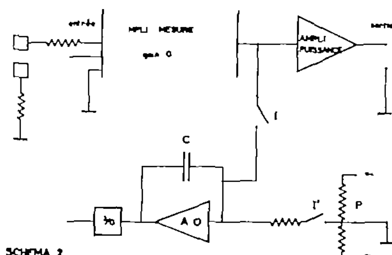
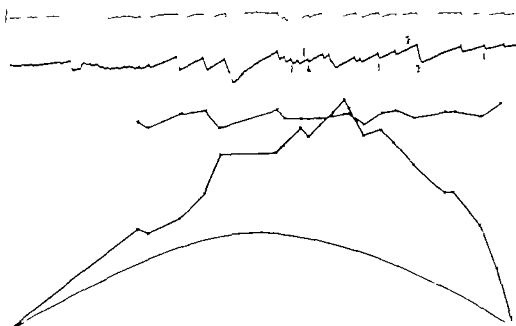


Fig 2 Schéma de principe des d ux dispositif d rattrapag et de compensatio de dérive

cette rampe est réglée par la tension constante appliquée à l entrée de l amplificateur AO au moyen d un potentiomètre P

5 Les deux méthodes de rattrapage et de compensation de la dérive sont *en fait combinées chacune gardant sa commande propre*

L amplificateur AO est utilisé pour les deux fonctions par le jeu des interrupteurs I et I



Fi 3 Exempl d mesure d pe t des compos ntes l nt t rapid du tagmus n cours d u e épreu e rot toire pendulaire (u u d mi pé iod) De h t ba l en regi treme t d l réponse ny tagmiqu courant lt rn tif (constant d t mps 0,3) l nregi trem nt n courant ontinu la courbe d la ari ti d la pe te rapid l cou be d la l ti d l pent l nte l mou m nt inuso dal d adre

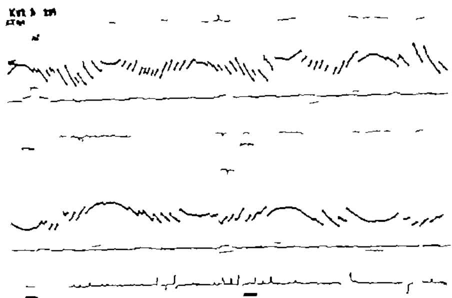


FIG. 4. Electronystagmogramme (E.N.G.) d'un sujet normal à l'épreuve du cadre oscillant. 2 extraits du tracé à 180° et à 30°. Sur chaque tracé sont enregistrés de haut en bas : la composante horizontale du nystagmus en courant alternatif (constante de temps 0,1) ; la composante horizontale en courant continu ; la courbe du mouvement et les tops de la sensation d'inversion du mouvement ; la composante verticale du nystagmus en courant alternatif.

APPORT DE L'AMPLIFICATION A COURANT CONTINU

L'enregistrement simultané des mouvements oculaires par amplification à courant alternatif et continu allie les avantages de chacun : lecture aisée de l'amplitude et de la fréquence sur le tracé alternatif, étude précise de la composante lente du nystagmus et du mouvement tonique des globes oculaires sur le tracé à courant continu.

1. *La signification des composantes lente et rapide de la secousse nystagmique.* Il est admis que la pente de la secousse lente traduit le phénomène vestibulaire, la composante rapide du nystagmus n'étant qu'un mouvement de rappel pas d'origine oculaire.

L'enregistrement en courant continu nous a permis de mesurer avec précision la pente de ces deux composantes, et d'étudier sa variation en fonction de la valeur de la vitesse angulaire créée par une stimulation pendulaire. Le graphique suivant montre le résultat de telles mesures sur quelques enregistrements de sujets normaux (Fig. 3).

Il est aisé de voir que *la pente de la secousse lente* est remarquablement parallèle à la valeur de la vitesse angulaire du mouvement. Elle traduit

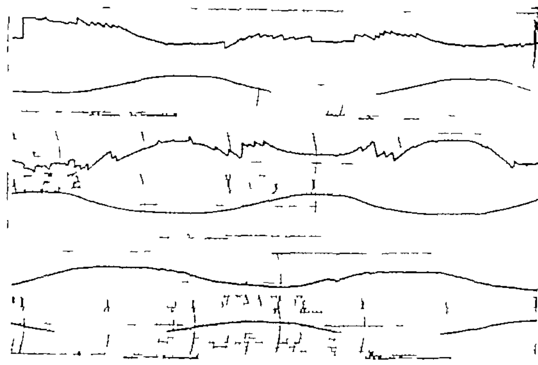


Fig 5 3 extraits de tracé en amplifi ation continu (lign supé ieure) lors d'une épre e rotatoire pendulaire (ligne inférieure) N t r l inhibition quasi tot l de la réponse nystagmiqu t la conservation du mom ment toniqu d l œil sur le 3e tracé

donc bien la stimulation de l appareil vestibulaire et constitue ainsi le critère le moins discutable de la réflectivité des canaux semicirculaires du labyrinthe

Il convient cependant de remarquer que si la composante lente est bien la partie active vestibulaire de la secousse nystagmique un certain nombre de facteurs extra vestibulaires sont susceptibles de modifier cette régularité idéale

La secousse rapide par contre est caractérisée par une pente pratique ment constante quelle que soit la valeur de la stimulation vestibulaire Elle varie très peu chez un même sujet à différents moments de l examen même après une stimulation continue et prolongée sur plusieurs dizaines de minutes Elle oscille autour d une valeur moyenne de 125 /s qui a été retrouvée chez différents sujets normaux

Enfin la pente de la secousse rapide du nystagmus optocinétique est invariable et de même valeur que celle du nystagmus vestibulaire

Cet ensemble de faits nous paraît suffisant pour admettre que la secousse rapide est extra vestibulaire et probablement en rapport avec les centres oculo-moteurs supranucléaires

2° *La mise en évidence de phénomènes lents* constitue un apport intéressant de l enregistrement à courant continu

Nous voyons (Fig 4) que les réponses alternativement droites et gauches au cours d une épreuve rotatoire pendulaire ne s inscrivent pas *sur une*

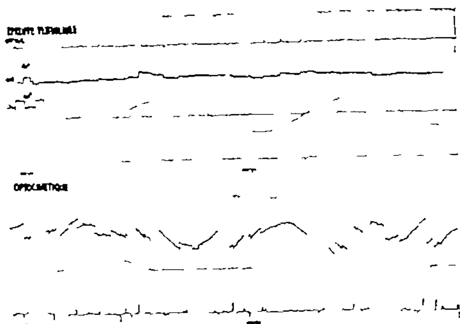


Fig. 6 E.N.G à l'épreu d cadre oscilla t d ns cas de destruction labyrinthiqu bilatérale tot le, d'origine strept my leique Noter l' bsence tot l de réponse ystag miqu et de mouv ment tonique du globe oculaire su l 1er tracé Le ystagmus opto-cinétique est pa contre normal, se conserv tio d mou ement tonique, su le 2e tracé Mêmes dispositi que ur la figure 4

ligne droite ainsi qu'il est habituel de le noter avec la méthode d enregistrement à courant alt rnatif Les secousses nystagmiques se placent suivant une courbe d allure sinusoïdale comme la rotation qui leur a donné naissance Lors de l inversion des mouvements, il n y a plus de secousses nystagmiques pendant une courte période et la courbe s'inscrit comme un dôme dont le sommet masque approximativement le moment de l'inversion.

Cette déviati n lente d allure tonique des globes oculaires présente des caractères particuliers

— elle existe aussi bien lors des épreuves rotatoires que dans le nystagmus optocinétique on retrouve en effet dans ce dernier cas un dôme très vi le lors de l'inv rsion du tambour
— ell se f it dan le plan de la rotation, horizont l ou vertical
— elle tend à ramener la ligne d'enregistrement au milieu donc l'œil en position médiane lors du changement de sens de la rotation
— ell reste très nett dans le cas d une inhibition importante du nystagmus per rotatoire chez le ujet normal et qui perçoit la rotation (Fig 5)
— elle est par contre complètement abolie en cas de destruction labyrinthique bilatérale et t tale à condition que soit supprimé tout repère d orient tion vi uel sonore ou vibratoire (Fig 6)

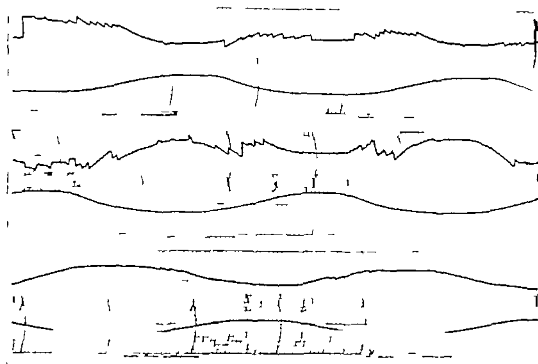


FIG. 6 3 extraits de tracé en amplification continu (ligne supérieure) lors d une épreuve rotatoire pendulaire (ligne inférieure) Noter l'inhibition quasi t tale de la réponse nystagmique t la conservation du mouvement t niqu d l œil sur le 3 tracé

donc bien la stimulation de l appareil vestibulaire et constitue ainsi le critère le moins discutable de la réflectivité des canaux semicirculaires du labyrinthe

Il convient cependant de remarquer que si la composante lente est bien la partie active vestibulaire de la secousse nystagmique un certain nombre de facteurs extra vestibulaires sont susceptibles de modifier cette régularité idéale.

La secousse rapide par contre est caractérisée par une pente pratique-*ment constante quelle que soit la valeur de la stimulation* vestibulaire Elle varie très peu chez un même sujet à différents moments de l examen, même après une stimulation continue et prolongée sur plusieurs dizaines de minutes Elle oscille autour d une valeur moyenne de 125 /s qui a été retrouvée chez différents sujets normaux

Enfin la pente de la secousse rapide du nystagmus optocinétique est invariable et de même valeur que celle du nystagmus vestibulaire

Cet ensemble de faits nous paraît suffisant pour admettre que la secousse rapide est extra vestibulaire et probablement en rapport avec les centres oculo-moteurs supranucléaires

2° *La mise en évidence de phénomènes lents* constitue un apport intéressant de l enregistrement à courant continu

Nous voyons (Fig 4) que les réponses alternativement droites et gauches au cours d une épreuve *rotatoire pendulaire ne s inscrivent pas sur une*

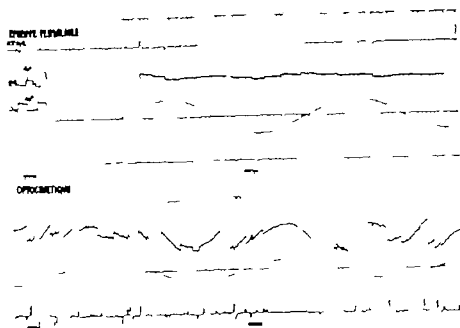


FIG. 6. E.N.G. à l'épreuv d cadre oscill t dans un cas d destruction labyri thiqu bilatéral totale d'origine trept mycinique Noter l'absence total de réponse ystag mique et de mou ement toniqu d gl be oculaire sur le 1er tracé Le ystagmus optocinétiqu est par contre ormal, vec conserv tion d mouvement t ique, su le 2e tracé Mêmes dispositions que su la figure 4

ligne droite ainsi qu'il est habituel de le noter avec la méthode d enregistrement à courant alternatif Les secousses nystagmiques se placent suivant une courbe d allure sinusoïdale, comme la rotation qui leur a donné naissance Lors de l'inversion des mouvements, il n'y a plus de secousses nystagmiques pendant une courte période et la courbe s'inscrit comme un dôme dont le sommet masque approximativement le moment de l'in version.

Cette déviation lente, d allure t nique des globes oculaires présente des caractères particuliers

- elle existe aussi bien lors des épreuves rotatoires que dans le nystagmus ptocinétique on retrouve en effet dans ce dernier cas un dôme très voisin lors de l'inversion du tambour
- lle se fait dan le plan de l rotation horizontal ou vertical
- elle tend à ramener la ligne d enregistrement au milieu donc l'œil en position médiane l rs du changement de sens de la rotation
- lle reste très nette dan le cas d'une inhibition importante du nystagmus per rotatoire chez le suj t normal, et qui perçoit la rotation (Fig 5)
- elle est par contre complètement abolie en cas de destruction labyrinthique bil térale et totale à condition que soit supprimé tout repère d rientation vi uel, sonore ou vibratoire (Fig. 6)

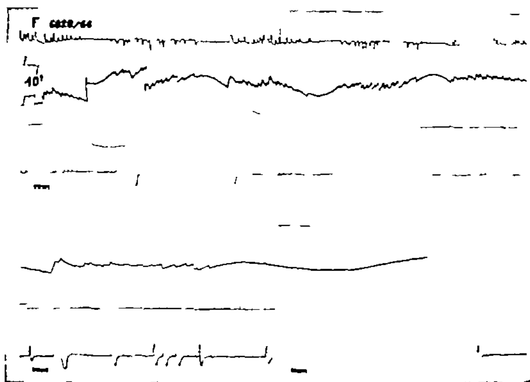


FIG 7 E.N.G d un sujet normal Mêm disposition que sur l figure 4 Sur le 3e tracé au voisinage du seuil, la réponse nystagmique a di paru alors que persiste le mouvement toniqu d l œil

Ce phénomène lent a la signification d un mouvement oculaire réflexe à toute modification relative de la position du sujet dans l espace soit déplacement d un point de l espace par rapport au corps (réflexe optocinéti que audiocinétique) soit déplacement du corps dans l espace (réflexe vestibulaire) En somme ces caractères sont très proches de ceux de la secousse lente du nystagmus Son intéret clinique est certain Sa valeur théorique n est pas moindre car nous avons pu confirmer ainsi le léger déphasage anticipé de la réponse vestibulaire par rapport au mouvement sinusoïdal pour les périodes de 20 secondes du cadre oscillant constamment en effet on retrouve un décalage entre le sommet du dôme du mouvement lent de l œil et celui de la courbe du mouvement simultanément inscrit Il traduit la différence de phase entre la période du cadre oscillant et celle du système cupule endolymphe

La déviation tonique des globes oculaires apparait avant la réponse nystagmique lors des stimulations d accélération progressivement croissante, et disparait après celle-ci lors de stimulations d accélération progressivement décroissante (Fig 7)

Le seuil nystagmique n est donc pas le seuil de réflectivité réel de l appareil vestibulaire Celui-ci semble sensible à des accélérations angulaires beaucoup plus faibles de l ordre de 0,3 à 0,5 degrés s^{-2} et la présence de déviations toniques du globe oculaire en permet l étude plus précise

SUMMARY

The difficulties of obtaining a faithful recording of the nystagmus by a d.c. amplifier are in part due to the drift of the apparatus, but mainly to the importa t variations of the electrical resistance of the skin and the retina. An apparatus has been constructed which permits to a great extent the limina tion f these non vestibular interferences. The slow components of nystagmus are investigated. The vestibular origin of the slow phase is reconfirmed wherever the quick phase does not depend upon the functi n of the vestibule The ignificance f the slow m vements in nystagmus is discussed.

ZUSAMMENFASSUNG

Eine getreue Nystagm sregistrierung mittels Gleichstromverstärker stösst auf Schwierigkeiten die durch die Abtrift der Apparatur bedingt sind im beson deren bei den starken Veränderungen der Hautresistenz und auch des Augenhintergrund Pote tials. Unsere Apparatur ermögli ht die Ausschaltung des grössten T iles der extravestibulären Störungen. Erfassung der Komponenten des Nystagmusschlages sie erlaubt die Bejahung des estibulären Ursprungs der lang samen Komponente wahrend der schn lle Schlag als om vestibulären Einfluss unabhängig erscheint. Besprechung der langsamen temperierten Bewegu gen des Auges.

D G F Greine 3, Allé de l Robe tsau
Strasbourg F ance

DISCUSSION

C R Pf ff. A Mr Grei er Est-ce que la dét rmin tion du seuil nystagmique n est pa influencée par le phén mène d'habituation? Pa cette méthode de stimulation (accélération et décélérations répétées) la possibilité d'intervention d'une décroissa ce de la réponse nyst gmique s impose

A M t sdon J désire féliciter chaleureusement l Mr Greiner pour sa brillant démo stration d une technique nystagmographique qui sera certainement appelée à rendre les plu grands services en vestibulométrie

Etant lonné le peu d temps dont nous disposon pour cett discussion, je me bornerai à lui poser une seule question Qu en est-il d la définition que ou d n ez selon otre enregistrement ENG du seuil estibulaire nystagmique que ou v n précédemment défi i comme étant un seuil fréquentiel?

J J Groen J veux d'abord féliciter Mr Greiner sur sa conférence extrêmement ntéressa t Il \ lieu les difficultés d l'enregistrement continu d'une manière magn f que J voudrais demander seulement deux questions

1 M Grei er dit qu il y a une différence d phase entre le mouvement oculaire et celui de la balse Mais j ai que les aiguilles de l'enregistreur ne sont pas proprement lignées. Y -t-il un certaine intention d les avoir non l gnees, et quelle est la relation véritable de la phase?

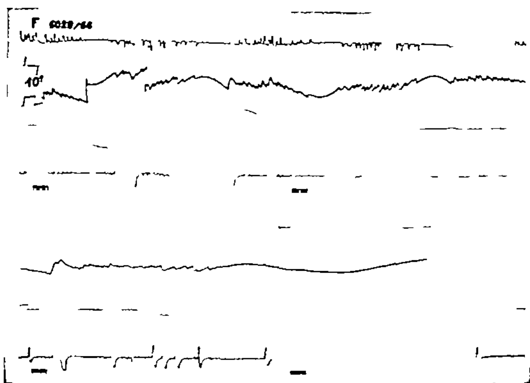


FIG 7 E.N.G d un sujet normal Même dispo ition que u la figure 4 Sur l 3 tracé au v isin g du seuil, la réponse nystagmique a disparu alors que persiste le mouvem nt tonique de l œil

Ce phénomène lent a la signification d un mouvement oculaire réflexe à toute modification relative de la position du sujet dans l espace, soit déplacement d un point de l espace par rapport au corps (réflexe optocinéti que audiocinétique) soit déplacement du corps dans l espace (réflexe vestibulaire) En somme ces caractères sont très proches de ceux de la secousse lente du nystagmus Son intérêt clinique est certain Sa valeur théorique n est pas moindre car nous avons pu confirmer ainsi le léger déphasage anticipé de la réponse vestibulaire par rapport au mouvement sinusoïdal pour les périodes de 20 secondes du cadre oscillant constamment *en effet on retrouve un décalage entre le sommet du dôme* du mouvement lent de l œil et celui de la courbe du mouvement simultanément ins crit Il traduit la différence de phase entre la période du cadre oscillant et *celle du système cupule endolymphe.*

La déviation tonique des globes oculaires apparait avant la réponse nystagmique lors des stimulations d accélération progressivement crois sante et *disparait après celle-ci lors* de stimulations d *accélération progres* sivement décroissante (Fig 7)

Le seuil nystagmique n est donc pas le seuil de réflectivité réel de l appareil vestibulaire Celui-ci semble sensible à des accélérations *angulaires* beaucoup plus faibles, de l ordre de 0,3 à 0,5 degrés s et la présence de déviations toniques du globe oculaire en permet l étude plus précise

Acta oto-laryngologica 63, 181–187 (1967)

ZUR WIRKUNG WIEDERHOLTER THERMISCHER UND ROTATORISCHER REIZE AUF DAS NORMALE VESTIBULÄRE ENDORGAN

C. R. Pfaltz und S. v. Arx

Basel, Schweiz

Aus der Universitätsklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkranke (Dir. Prof. Dr. C. R. Pfaltz) Bürgerspital Basel

In der vorliegenden Arbeit soll die Frage abgeklärt werden, ob das Eintreten einer Gewöhnung des vestibulären Systems an die Einwirkung binauraler labyrinthärer Reize gebunden ist.

1) Bei 12 ohrgesunden Versuchspersonen wird zuerst versucht, mittels unmittelbar aufeinanderfolgender einseitig-richtungskonstanter Beschleunigungsreize (10mal 5°/Sek. während 10 Sekunden mit nachfolgender Verzögerung von 0,25°/Sek. während 200 Sekunden) eine für eine gewisse Zeit andauernde einseitige Abnahme der Nystagmusreaktion herbeizuführen. Dies gelingt jedoch nur vorübergehend. Dagegen kann lediglich ein längerdauerndes Richtungsüberwiegen zur Seite desjenigen Labyrinthes hervorgerufen werden, wo während der Accelerationsversuche eine utriculofugale Endolymphbewegung aufgetreten ist.

2) Mittels monauraler thermischer Reizungen bei denselben 12 Versuchspersonen (10mal einseitige Spülung mit 30° oder 44° während 40 Sekunden, d mod m Hallpike; Zeitintervall zwischen Ende des Nystagmus und Beginn der nächsten Spülung 5 Minuten) gelingt es nicht, eine längerdauernde Abnahme der Nystagmusreaktion herbeizuführen. Ferner kann die bei der wiederholten acceleratorischen Reizung beobachtete signifikante Verschiebung des quantitativen Verhältnisses zwischen Rechts- und Linksnystagmus nicht nachgewiesen werden.

3) Bei 3 ohrgesunden Versuchspersonen, die vorher noch nie einer experimentellen Labyrinthprüfung unterzogen worden waren, gelingt es mittels gleichsinniger binauraler thermischer Reizung (6mal gleichseitige Spülung mit 30° auf dem einen und 44° auf dem anderen Ohr während 40 Sekunden, Zeitintervall zwischen Ende des Nystagmus und Beginn der nächsten Spülung 5 Minuten) sowohl eine deutliche und länger als 1 Woche andauernde Abnahme der Nystagmusreaktion herbeizuführen als auch eine seitenkonstante Verschiebung des quantitativen Verhältnisses zwischen Rechts- und Linksnystagmus.

Beide Phänomene werden als Ausdruck einer Gewöhnung des vestibulären Systems gewertet. Die vorliegenden Untersuchungsergebnisse sprechen für die Hypothese, dass das Eintreten eines Gewöhnungseffektes unter der Einwirkung binauraler labyrinthärer Reize deutlicher und länger in Erscheinung tritt als nach der Einwirkung monauraler labyrinthärer Reize, wobei die Reizstärke unter Umständen ebenfalls eine wesentliche Rolle spielt.

2° Est-ce qu'il n'y a pas d'interférence du circuit correctif sur l'enregistrement?

G. F. *Greiner* (Réponse): à Mr Pfaltz: L'habituation est très discrète par la stimulation alternée, du moins chez le sujet normal. Nous avons pu vérifier par le fauteuil giratoire hydraulique qui permet des stimulations alternées progressivement croissantes ou décroissantes, que les seuils de réponse étaient pratiquement les mêmes.

à Mr Montandon: Le seuil vestibulaire que nous évoquons dans cette communication est la valeur de l'accélération angulaire pour laquelle apparaît une réponse de l'appareil vestibulaire. Il n'est par conséquent pas synonyme de seuil nystagmique. Pour des stimulations infranystagmiques on obtient en amplification au courant continu des tracés des mouvements toniques des globes oculaires qui sont des témoins de la réflectivité vestibulaire dont le seuil est ainsi inférieur au seuil nystagmique.

à Mr Groen: L'anticipation de la réponse vestibulaire sur le mouvement réel, toujours présente avec notre stimulation d'une période de 20", est certainement due au fait qu'il n'y a pas résonance entre le système stimulatoire périodique et le système cupule-endolymphe. Ceci rejoint d'ailleurs vos propres constatations.

Le décalage apparent de la plume de l'oscillographe inscripteur du mouvement dans le film est dû à un effet du téléobjectif, les plumes étant de courbure différente.

Le système de correction de dérive est en fait un système de rattrapage discontinu, qui n'est déclenché que lorsque la dérive atteint un certain seuil. Le rattrapage est instantané (quelques millisecondes) et n'altère pas la fidélité du tracé. Il a pour but de ramener la plume au centre du tracé.

Acta oto-laryngologica 63, 191 207 (1967)

ZUR WIRKUNG WIEDERHOLTER THERMISCHER UND ROTA TORISCHER REIZE AUF DAS NORMALE VESTIBULÄRE ENDORGAN

C. R. PFALTZ und S. v. ARX
Basel Schweiz

Aus d Universitätsklinik für Hals- Nasen und Ohrenkranke (Dir., Prof Dr C R Pfalt) Bürgerspital Basel

In der vorliegenden Arbeit soll die Frage abgeklärt werden ob das Eintreten einer Gewöhnung des *vestibulären Systems an die Einwi kung* binauraler labyrinthärer Reize gebunden ist

Bei 12 ohrgesunden Versuchsperso en wird zuerst ersucht, mittel un mittelbar aufeinanderfolgender einseitig-richtungskonstanter Beschleuni gungsreize (10mal 5 /Sek.² während 10 Seku den mit nachf lgender Ver zögerung von 0,25 /Sek.² während 200 Sekunden) in für eine gewisse Zeit andauernd einseitige Abn hm der Nystagmusreaktion herbeizu-führen. Dies gelingt jedoch nur vorübergeh nd Dagegen kann lediglich ein längerdauerndes Richtungsüberwiegen ur Seit desjenigen Laby inthes hervorgerufen werden, worin während der Accelerationsver such ine utriculof gale End lymphbewegung aufgetreten ist.

2) Mittels monauraler thermischer Reizungen bei denselben 12 Ver suchsperso en (10mal einseitige Spülu g mit 30 oder 44 während 40 Sekunden d modum Hallpike Zeitintervall zwischen End des Ny stagmu und Beginn der nä hsten Spülung Minuten) gelingt es nicht ine längerdauernd Abnahm der Nystagmusreaktion herbeizuführen Ferner kann die bei der wiederholten acceleratorischen Reizung be-obachtet signifik nt Verschiebung des quantitati en Verhältni ses zwi-schen Rechts- und Linksnystagmus n ht nachgewiesen werden.

3) Bei 3 ohrgesunden Versuchspersonen die vorher noch nie einer experiment llen Lab rinthprüfung terzogen worden waren gelingt es mit h gleichzein iger bina raler thermischer R izung (6mal gleichseitige Spülung mit 30 uf dem l en u d 44 uf dem anderen Ohr während 40 Sekunden Zeitintervall zwischen End des Nystagmus und Beginn der nächsten Spül g 3 Minuten) sowohl ei deutlich und länger als 1 Woch andauernde Abnahm der Nystagmusreaktion herbeizuführen l h eine seitenkonstant Verschiebung des qua titativen Verhältnis-ses zwischen Rechts- und Linksnystagmus.

Beid Phaen mene werd l Ausdruck ei er Gewöhnung des vesti bulären System gewertet. Die vorliegenden Untersuchungsergebnisse prechen für die Hypothese da das Eintreten ei es Gewöhnungseffek tes unter der Ei wi ku g bin uraler l byrinthärer Reize deutlicher und la ger i Ersch inung t itt l nach der Ei wirkung monauraler laby rinthärer R ize wobei die Reizstärke unter Umständen ebenf lls l unwesentli he Rolle pielt.

EINLEITUNG

Wiederholte Beschleunigungsreize führen zur Entstehung einer allgemeinen Abnahme der Nystagmusreaktion, die sich durch das Absinken der Werte für Schlagzahl, Amplitude und der Geschwindigkeit der langsamen Schlagphase äussert. Beim Menschen ist diese Reaktionsverminderung (response decline) erstmals 1920 von Griffith beschrieben und später von weiteren Autoren bestätigt worden (Dodge 1923, Aschan 1954, Fluur & Mendel 1963, Maspetiol *et al.* 1965). Im Tierversuch haben Griffith (1920), Maxwell, Burke & Reston (1922), Lumpkin (1927), Mowrer (1931) sowie Hood & Pfaltz (1954) dasselbe Phaenomen nachgewiesen.

Diese Reaktionsverminderung ist nicht Folge einer Anpassung (Adaptation) oder Ermüdung (Fatigue) des vestibulären Endorganes, sondern wahrscheinlich Folge eines Integrationsprozesses in höheren Gehirnzentren (Hood & Pfaltz, 1954), welcher als Gewöhnung (Habituation) bezeichnet wird. Thorpe (1950) definiert die Gewöhnung wie folgt: Es handelt sich um einen Lernvorgang, der dazu dient, nicht auf Reize zu reagieren, welche für den Organismus bedeutungslos sind. Es wird eine besondere Aktivität des Zentralnervensystems angenommen, die darauf hinzielt, angeborene Reaktionen auf verhältnismässig primitive Reize, vor allem solche, die als potentielle Warnsignale dienen können, zu unterdrücken. Das Ausbleiben der Reizantwort tritt jedoch nur unter der Voraussetzung ein, dass die Reize über längere Zeit auf den Organismus einwirken, ohne dass die von ihnen angekündigte schädigende Wirkung eintritt.

Während das Eintreten einer Gewöhnung mittels wiederholter bidirektioneller Beschleunigungsreize als erwiesen betrachtet werden darf, gehen die Ansichten hinsichtlich der Wirksamkeit wiederholt aufeinanderfolgender thermischer Labyrinthreize für das Zustandekommen einer Gewöhnung auseinander. Beim Menschen ist der Nachweis der Abnahme der thermisch ausgelösten Nystagmusreaktion teilweise erbracht worden: Hamersma (1957), Forssman, Henriksson & Dolowitz (1963), Maspetiol *et al.* (1963), Fluur & Mendel (1963). Im Tierversuch haben Henriksson, Kohut & Fernández (1961) bei der Katze mittels wiederholter ein- und doppelseitiger thermischer Labyrinthreizungen das Eintreten eines Gewöhnungseffektes des kalorischen Nystagmus zeigen können. Dagegen konnten Hood & Pfaltz (1954) bei ihren Versuchen an Kaninchen keine längerdauernde Reaktionsverminderung im Sinne eines Gewöhnungseffektes nachweisen. Von Arx (1964) hat in einer vorläufigen Mitteilung diese Befunde beim Menschen teilweise bestätigt.

Das Ausbleiben der Gewöhnung nach wiederholten einseitigen thermischen Reizungen wurde hypothetisch dadurch zu erklären versucht, dass diese Änderung der vestibulären Reizantwort nur nach binauraler Reizung der vestibulären Endorgane eintreten kann, eine Voraussetzung, die le-

diglich für die Drehprüfung, nicht aber für die konventionelle thermische Labyrinthuntersuchung erfüllt ist.

In der vorliegenden Arbeit haben wir versucht, die folgenden Fragen experimentell zu überprüfen

1) Kann bei einer normalen Versuchsperson mittels wiederholter aufeinanderfolgender gleichsinniger Accelerationsreize auch die Gewohnung in einer einzigen Nystagmusrichtung erzielt werden im Sinne eines typischen Rückganges der Reizantwort (response decline?)

2) Ist es möglich, beim Menschen auch mittels wiederholt aufeinander folgender monauraler thermischer Reize eine Gewöhnung herbeizuführen im Sinne des genannten Rückganges der Reizantwort

3) Kann ein durch rotatorische Reize erzielter Gewöhnungseffekt durch nachfolgende thermische Labyrinthreize aufgehoben oder umgekehrt wer den

4) Besteht ein Unterschied hinsichtlich der Änderung der Reaktionsgrösse eines durch wiederholte aufeinanderfolgende thermische Labyrinth reizungen ausgelösten Nystagmus, wenn die Reizung einmal monaural das andere Mal binaural aber gleichsinnig durchgeführt wird. Mit anderen Worten Ist das Eintreten eines Gewöhnungseffektes tatsächlich an die Verwendung binaural einwirkender Reize gebunden

VERSUCHSANORDNUNG UND PRÜFUNGSMETHODEN

12 ohrgesunde Versuchspersonen im Alter zwischen 24 und 30 Jahren (10 ♂ 5 ♀) wurden in zwei Gruppen eingeteilt und folgenden Prüfungen unterzogen

1) *Gruppe A (6 Versuchspersonen)*

Test I Rotatorischer und kalorischer Vorversuch (Acceleration 10 /Sek.² nach rechts, anschliessend Verzögerung 10 /Sek. bis zum Stillstand. Dann ent prechende Acceleration nach links mit nachfolgender Deceleration. *Zwischen den einzelnen Beschleunigungs* und Verzögerungsreizen Inter vall von 60 Sekunden kalorische Prüfung nach Hallpike)

Test II 1 Woche später 10 aufeinanderfolgende Beschleunigungen (5 / Sek während 10 Sekunden mit nachfolgender Verzögerung von 0,25 / Sek während 200 Sekunden) nach rechts zur Gewöhnung des Rechtsnystagmus (richtungskonstante Beschleunigung reizung)

T t III Wiederh lung der rotatorischen und thermischen Labyrinthprüfung analog Test I

Te t IV 1 Woch päter 10 aufeinanderfolgende monaurale thermische Labyrinthreizungen, entweder mit 30 C rechts oder mit 44 C links während 40 Sekunden zur Gewöhnung des Linksnystagmus

Test V Wiederholung der rotatorischen und kalorischen Labyrinthprüfung nalog Test I

TABELLE 1. *Die Wirkung wiederholter einseitig richtungskonstanter Beschleunigungsreize auf den perstimulatorischen Nystagmus*

Parameter: Kulminationswert für Schlagzahl

Test	H	B	E	S	K_M	K_H	R	G	E	K	F	B	S	M
1	15	4	14	9	11	7	9	6	4	11	14	5	109	9,1
2	5	8	15	9	9	10	12	9	3	7	11	2	100	8,3
3	12	6	15	10	10	9	14	7	6	11	9	2	111	9,3
4	4	9	11	10	9	5	11	13	3	4[b]	13	8	95	,9
5	4	6	12	12	8	8	7	10	2	16	10	3	98	8,2
6	4	6	12	10	10	13	10	11	5	8	15	2	106	8,8
7	3	7	18	5	6	10	17	8	10	13	14	5	116	9,7
8	4	6	17	7		14	15	9	10	10	17	5	121	10,1
9	5	6	16	8	9	5	12	8	3	13	22	5	112	9,3
10	5	4	14	18[a]	18[a]	8	—[a]	8	6	10	15	11	124	10,3
11	9	6	15	—	—	15		4	8	9	16		85	9,4
12[a]	16[a]	13[a]	18[a]	—	—	18[a]		20[a]	4	14	22[a]	6[a]	131	14,6

2 Wochen nach Gewohnung

[b] Fettgedruckte Zahlen bedeuten Intervall von > 1 Woche.

2) *Gruppe B* (6 *Versuchspersonen*)

Die Versuchsanordnung unterscheidet sich von Gruppe A lediglich in der Hinsicht, als mittels rotatorischer Reizung zuerst der Linksnystagmus, mittels thermischer Reizung anschliessend der Rechtsnystagmus zu beeinflussen versucht wird.

3) *Gruppe C* (*3 Versuchspersonen*)

Test I: Vollständige rotatorische und kalorische Prufung analog Gruppe A und B.

Test II: 8 hintereinanderfolgende binaural durchgeführte thermische Labyrinthreizungen (30 C rechts und gleichzeitig 44 C links während 40 Sekunden zur Gewöhnung des Linksnystagmus, oder 30 C links und gleichzeitig 44 C rechts während 40 Sekunden zur Gewöhnung des Rechtsnystagmus).

Test III: 1 Woche nach Test II Wiederholung der vollständigen rotatorischen und kalorischen Labyrinthprüfung wie in Test I.

4) *Technische Daten*

1) Kalorische Prüfung nach Hallpike (im Dunkeln — ohne Fixation).

2) Rotatorische Prüfung mit elektronisch gesteuertem Drehstuhl (Modell Hallpike–Frenckner) (im Dunkeln — ohne Fixation).

3) Photoelektrische Nystagmusregistrierung nach Richter–Pfaltz, RC-Verstärker und Schreibsystem Modell ECM. Zeitkonstante der Registrierung 0,1 Sekunden.

TABELLE 2 *Die Wirkung wiederholter einseitig richtungskonstanter Beschleunigungsreize auf den perstimulatorischen Nystagmus.*

Parameter Gesamtschlagzahl

Test	H	B	E	S	K_M	K_H	R	G	E	K	F	B	S	M
1	29	7	57	51	19	13	22	12	16	17	47	8	268	24
2	13	14	41	82	25	18	23	18	10	11	27	4	286	23,8
3	30	7	39	44	16	18	27	15	12	15	24	6	253	21 1
4	12	15	19	63	15	7	28	23	10	4	36	7	242	20,2
5	12	8	41	74	17	10	18	20	7	25	38	7	277	23,1
6	9	11	40	24	16	23	18	20	13	16	38	3	244	20,3
7	10	12	50	10	12	25	28	15	18	22	35	9	246	20,5
8	13	9	44	13	14	28	28	14	19	18	29	11	242	20,2
9	12	16	45	46	22	8	24	14	14	18	38	9	267	22,3
10	13	8	40	51	33[a]	15	12[a]	13	16	17	27	20	265	22,1
11	12	8	89	—	—	87		7	7	14	89	11	191	21,6
12	35[a]	16[a]	41[a]	—	—	42[a]		49[a]	20[a]	30[a]	63[a]	10[a]	309	34,3

2 Wochen nach Gewöhnung.
Fettgedruckt Zahlen bedeuten Intervall von >1 Woche

3) *Auswertung der Untersuchungsbefunde*

a) *Rotatorische Prüfung* Als Parameter wurden verwendet Gesamtschlagzahl pro Reaktion Kulminationswerte für Schlagzahl und Amplitude

Die Variationsbreite dieser Bezugsgrössen ist so klein (Pfaltz, 1963) dass sie sich als Parameter zur quantitativen Beurteilung der maximalen Nystagmusreaktion während der sogenannten Kulminationsphase eignen (*maximum intensity*) und zuverlässige Auskunft über die Stärke der vestibulären Reizantwort zu geben vermögen.

b) *Thermische Labyrinthprüfung* Um einen Vergleich mit der durch rotatorische Reizung ausgelösten Nystagmusreaktion ziehen zu können, wurden wiederum die folgenden Parameter für die Beurteilung verwendet Gesamtschlagzahl pro Reaktion, Kulminationswerte für Schlagzahl und Amplitude zur Erfassung der maximalen vestibulären Reizantwort (Pfaltz & Gullek 1963)

UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE

A. *Der Einfluss wiederholter richtungskonstanter Beschleunigungsreize auf den perstimulatorischen Drehnystagmus*

1) Wie aus Tabellen 1–3 hervorgeht kann für alle Parameter eine statistisch signifikante (Varianzanalyse nach Fisher $P < 0{,}01$) Reaktionsverminderung festgestellt werden. Diese dauert jedoch bei der Mehrzahl der Versuchspersonen nicht länger als 1 Woche an.

TABELLE 1. *Die Wirkung wiederholter einseitig richtungskonstanter Beschleunigungsreize auf den perstimulatorischen Nystagmus*

Parameter: Kulminationswert für Schlagzahl

Test	H	B	E	S	K_M	K_H	R	G	E	K	F	B	S	M
1	15	4	14	9	11	7	9	6	4	11	14	5	109	9,1
2	5	8	15	9	9	10	12	9	3	7	11	2	100	8,3
3	12	6	15	10	10	9	14	7	6	11	9	2	111	9,3
4	4	9	11	10	9	5	11	13	3	4[b]	13	3	95	7,9
5	4	6	12	12	8	8	7	10	2	16	10	3	98	8,2
6	4	6	12	10	10	13	10	11	5	8	15	2	106	8,8
7	3	7	18	5	6	10	17	8	10	13	14	5	116	9,7
8	4	6	17	7	7	14	15	9	10	10	17	5	121	10,1
9	5	6	16	8	9	5	1	8	3	13	22	5	112	9,3
10	5	4	14	18[a]	18[a]	8	7[a]	8	6	10	13	11	121	10,3
11	9	6	15	—	—	15		4	3	9	16	7	85	9,4
12[a]	16	13[a]	18[a]	—	—	18[a]		20[a]	4	14[a]	22[a]	6[a]	131	14,6

2 Wochen nach Gewöhnung

[b] Hettgedruckte Zahlen bedeuten Intervall von > 1 Woche.

2) *Gruppe B (6 Versuchspersonen)*

Die Versuchsanordnung unterscheidet sich von Gruppe A lediglich in der Hinsicht, als mittels rotatorischer Reizung zuerst der Linksnystagmus, mittels thermischer Reizung anschliessend der Rechtsnystagmus zu beeinflussen versucht wird

3) *Gruppe C (5 Versuchspersonen)*

Test I Vollständige rotatorische und kalorische Prüfung analog Gruppe A und B

Test II 8 hintereinanderfolgende binaural durchgeführte thermische Labyrinthreizungen (30 C rechts und gleichzeitig 44 C links während 40 Sekunden zur Gewöhnung des Linksnystagmus, oder 30 C links und gleichzeitig 44 C rechts während 40 Sekunden zur Gewöhnung des Rechtsnystagmus)

Test III 1 Woche nach Test II Wiederholung der vollständigen rotatorischen und kalorischen Labyrinthprüfung wie in Test I

4) *Technische Daten*

1) Kalorische Prüfung nach Hallpike (im Dunkeln — ohne Fixation)

2) Rotatorische Prüfung mit elektronisch gesteuertem Drehstuhl (Modell Hallpike–Frenckner) (im Dunkeln — ohne Fixation)

3) Photoelektrische Nystagmusregistrierung nach Richter–Pfaltz, RC-Verstärker und Schreibsystem Modell ECM Zeitkonstante der Registrierung 0 1 Sekunden.

TABELLE 2 *Die Wirkung wiederholter einseitig richtungskonstanter Beschleunigungsreize auf den perstimulatorischen Nystagmus*

Parameter Gesamtschlagzahl

Test	H	B	E	S	K_M	K	R	G	C	K	F	B	S	M
1	19	7	57	51	19	13	22	12	16	17	47	8	288	24
2	13	14	41	62	25	18	23	18	10	11	27	4	286	23,8
3	30	7	39	44	16	18	27	15	12	15	24	6	253	21 1
4	12	15	19	63	15	7	28	25	10	3	36	7	242	20,2
5	12	8	41	74	17	10	18	20	7	25	38	7	277	23,1
6	9	11	40	24	18	35	18	20	13	15	38	3	244	20,3
7	10	12	50	10	15	25	25	15	18	22	35	9	246	20,5
8	13	9	44	15	14	28	28	14	19	18	29	11	242	20,2
9	12	16	45	46	22	8	24	14	14	18	39	9	267	22,3
10	13	8	40	51	33*	15	12*	13	16	17	27	20	265	22.1
11	12	8	40	—	—	3		7	7	14	33	11	194	21,6
12	35	16*	41*	—	—	42*		49*	20*	30*	63*	10*	309	34,3

* 2 Wochen nach Gewöhnung.
Fettgedruckt Zahlen bedeuten Intervall von > 1 Woche

) *Auswertung der Untersuchungsbefunde*

a) *Rotatorische Prüfung* Als Parameter wurden verwendet Gesamtschlagzahl pro Reaktion Kulminationswerte für Schlagzahl und Amplitude

Die Variationsbreite dieser Bezugsgrössen ist so klein (Pfaltz, 1963) dass sie sich als Parameter zur quantitativen Beurteilung der maximalen Nystagmusreaktion während der sogenannten Kulminationsphase eignen (*maximum intensity*) und zuverlässige Auskunft über die Stärke der vestibulären Reizantwort zu geben vermögen.

b) *Thermische Labyrinthprüfung* Um einen Vergleich mit der durch rotatorische Reizung ausgelösten Nystagmusreaktion ziehen zu können, wur den wiederum die folgenden Parameter für die Beurteilung verwendet Gesamtschlagzahl pro Reaktion, Kulminationswerte für Schlagzahl und Amplitude zur Erfassung der maximalen vestibulären Reizantwort (Pfaltz & Culick 1963)

UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE

A Der Einfluss wiederholter richtungskonstanter Beschleunigungsreize auf den perstimulatorischen Drehnystagmus

1) Wie aus Tabellen 1–3 hervorgeht, kann für alle Parameter eine statistisch signifikante (Varianzanalyse nach Fisher $P < 0.01$) Reaktionsverminderung festgestellt werden. Diese dauert jedoch bei der Mehrzahl der Versuchspersonen nicht länger als 1 Woche an

TABELLE 3 *Die Wirkung wiederholter einseitig richtungskonstanter Beschleunigungsreize auf den perstimulatorischen Nystagmus*

Parameter: Kulminationswert für Amplitude

Test	H	B	E	S	K_M	K_H	R	G	E	K	F	B	S	M
1	33	11	28	14	12		12	10	5	46	39	10	227	18,9
2	12	17	22	18	14	13	12	13	5	12	21	2	161	13,4
3	27	12	25	11	18	9	15	11	8	12	8	2	158	13,2
4	4	22	18	6	15	6	13	12	4	6[b]	20	8	134	11,2
5	6	12	45	15	15	7	12	12	3	32	13	11	183	15,3
6	7	6	38	15	9	12	11	9	5	14	29	5	160	13,3
7	3	3	54	4	14	8	15	13	8	16	25	9	171	14,3
8	4	9	28	4	10	14	16	15	4	18	25	10	157	13,1
9	5	4	45	1	9	3	17	13	4	22	33	9	1 6	14,7
10	5	*	*0	31	15[a]	6	10[a]	13	4	21	33	20	189	15,8
11			66	—	—	40		9	5	10	26[a]	13	168	18,
12[a]	21	14	23[a]	—	—	36[a]		3[a]	8[a]	14	66[a]	6[a]	203	22,8

2 Wochen nach Gewohnung
[b] Fettgedruckte Zahlen bedeuten Intervall von >1 Woche

2) Die einseitige richtungskonstante Beeinflussung des perstimulatorischen Drehnystagmus durch wiederholte Beschleunigungsreize kann nicht nur durch das Auftreten einer absoluten Abnahme der Nystagmusreaktion (response decline) bestätigt werden sondern auch durch den Nachweis einer Verschiebung des quantitativen Verhältnisses zwischen Rechts- und Linksnystagmus Im Idealfall ist dieses Verhältnis ausgeglichen (1 1) jedoch haben statistische Untersuchungen ergeben dass bei jedem Menschen eine bestimmte Nystagmusrichtung dominiert. Mit anderen Worten, es besteht ein *richtungskonstantes physiologisches Nystagmus Richtungsüberwiegen* (Pfaltz, 1957 1963 Pfaltz & Pfaltz, 1963) dieses kann sowohl durch die kalorische als auch durch die rotatorische und galvanische Prüfung nachgewiesen werden.

Wie aus Fig 1a+1b zu ersehen ist besteht die Möglichkeit durch Einwirkung wiederholter aufeinanderfolgender richtungskonstanter Beschleunigungsreize das Verhältnis zwischen Rechts und Linksnystagmus in dem Sinne zu ändern dass ein Richtungsüberwiegen zu derjenigen Seite entsteht die der Richtung des Beschleunigungsreizes entgegengesetzt ist

3) Die oben beschriebene Erscheinung kann im Gegensatz zur *Nystagmus Reaktionsverminderung* länger als zwei Wochen im Anschluss an die aufeinanderfolgenden Reizversuche nachgewiesen werden der nachfolgende gegensinnige monaurale thermische Reizversuch bewirkt keine Umkehr des Nystagmus Richtungsüberwiegens Als genauester Parameter ist der Kulminationswert für die Schlagzahl zu nennen

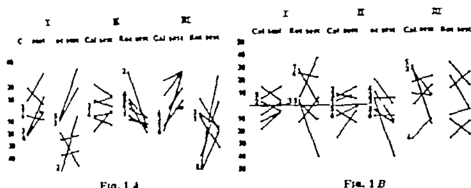


Fig. 1 *A* Fig. 1 *B*

Fig. 1 *A* Habituati des kalorischen nd rotatorischen Nystagmus mitt ls wiederholter inseitig-richtungskonstanter Beschleunigungsreize *B* Die mit N mmern (Versuchspersonen, 1–4) bezeichneten Geraden st llen die Verbindu gslinie zwischen Ausga gswert (Test I) und Endwert nach wiederholter Beschleunigung (Test III) da Diese Be-rags ert drücken den U terschied zwischen Rechts- nd Links ystagmus s, l % der Gesamtreaktion sgedrückt. Ein Abst ken der Geraden (vo + → –) bedeutet einen Gewöhnungseff kt (A + B, II Rot. Test) ei H rizo t l erl f oder In Anstieg (– → +) hingegen d Ausbl iben eines solchen. *Param ter* Gesamtschlagzahl = I K lminationswert für Schlagzahl = II, Kulminatio swert für Amplit d = III.

B *Der Einfluss wiederholter monauraler richtungskonstanter thermischer Labyrintreize auf den kalorischen Nystagmus*

1) Wie aus Tabellen 4–6 hervorgeht kann auch nach wiederholter monauraler thermischer Labyrinthreizung für alle Parameter eine stati stisch ignifikante Nystagmus-Reaktionsverminderung beobachtet werden,

Tabelle 4 *Die Wirkung wiederholter einseitiger richtungskonstanter thermischer Labyrinthrei-e auf den kalorischen Nystagmus.*

Parameter Kulminationswert für Schlagzahl

Test	R	G	L	K	F	B	H	B	E	K	S	K	$	M
1	7*	9	8	18	9	5	10	8	12	12	9	9	107	8,9
2	18	10		11	11		12	7	11	16	16	7	121	10,3
3	12	7	10	12	17	10	12	7	10	12	10	5	121	10,3
4	8	5	8	9	13	12	9	7	12	12	11	8	112	9,3
5	11	4	5	11	11	11	9	8	12	9	12	4	105	8,8
6	17	4	8	13	13	9	10	7	11	12	10	5	117	9,8
7	20	4	8	12	12	7	12	6	4	12	8	5	108	9
8	10	4	7	15	10	6	13		5	11	10	4	102	8,5
9	11	4	8	11	11	9	10	5	4	10	10	5	105	9
1	11	9	9	10	12	8	8	5	8	10	10	4	100	8,3
11	1	6	11	13	12	8	9		14	18	10	6	116	9 7
12	9	11	6	12	14	6	9	8		13	8	8	102	8,5
13	13						9					8	30	10

Fettgedruckt Zahlen bedeuten Intervall en > 1 Woche

TABELLE 3 *Die Wirkung wiederholter einseitig richtungskonstanter Beschleunigungsrei e auf den perstimulatorischen Nystagmus*

Parameter Kulminationswert für Amplitude

Test	H	B	E	S	K_M	K_H	R	G	C	K	F	B	S	M
1	33	11	28	14	12	7	12	10	5	40	39	10	22	18,9
2	12	17	22	18	14	13	12	13	5	12	21	2	161	13,4
3	27	12	25	11	18	9	15	11	8	12	8	2	158	13,2
4	4	22	18	6	15	6	13	12	4	6[b]	20	8	134	11,2
5	6	12	45	15	15	7	12	12	3	32	13	11	183	15,3
6	7	6	38	15	9	12	11	9	5	14	29	5	160	13,3
7	3	3	54	4	14	8	15	13	8	16	25	9	171	14,3
8	4	9	28	4	10	14	16	15	4	18	25	10	157	13,1
9	5	4	45	12	9	3	17	13	4	22	33	9	1 6	14,7
10	5	*	*9	31	15*	6	10*	13	4	21	[illegible]	20	189	15,8
11		*	66	—	—	30		9	5	10	26*	13	168	18,
12*	21	14	23*	—	—	36*		37*	8*	14*	66*	6*	205	22,8

2 Wochen nach Gewohnung.

[b] Fettgedruckte Zahlen bedeuten Intervall von > 1 Woche

2) Die einseitige *richtungskonstante Beeinflussung* des perstimulatorischen Drehnystagmus durch wiederholte Beschleunigungsreize kann nicht nur durch das Auftreten einer absoluten Abnahme der Nystagmusreaktion (response decline) bestätigt werden sondern auch durch den Nachweis einer Verschiebung des quantitativen Verhältnisses zwischen Rechts und Linksnystagmus Im Idealfall ist dieses Verhaltnis ausgeglichen (1 1) jedoch haben statistische Untersuchungen ergeben dass bei jedem Menschen eine bestimmte Nystagmusrichtung dominiert Mit anderen Worten, es besteht ein *richtungskonstantes physiologisches Nystagmus Richtungsüberwiegen* (Pfaltz, 1957 1963 Pfaltz & Pfaltz, 1963) dieses kann sowohl durch die kalorische als auch durch die rotatorische und galvanische Prüfung nachgewiesen werden

Wie aus Fig 1 a + 1 b zu ersehen ist besteht die Möglichkeit durch Einwirkung wiederholter aufeinanderfolgender richtungskonstanter Beschleunigungsreize das Verhältnis zwischen Rechts und Linksnystagmus in dem Sinne zu andern dass ein Richtungsüberwiegen zu derjenigen Seite *entsteht, die der Richtung des Beschleunigungsreizes entgegengesetzt* ist.

3) Die oben beschriebene Erscheinung kann im Gegensatz zur *Nystagmus Reaktionsverminderung* länger als zwei Wochen im Anschluss an die aufeinanderfolgenden Reizversuche nachgewiesen werden der nachfolgende gegensinnige monaurale thermische Reizversuch bewirkt keine Umkehr des Nystagmus Richtungsüberwiegens Als genauester Parameter ist der Kulminationswert für die Schlagzahl zu nennen

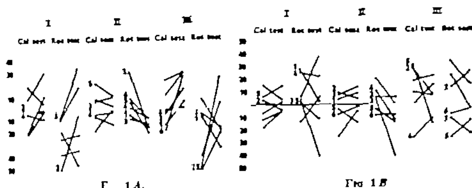


Fig. 1 A. Fig. 1 B

Fig. 1 *A* Habituatio des kalorischen nd rotatorischen Nyst gmus mitt ls wiederhol ter inseitig-richt gskonstanter Beschleu igungsreize *B* Die mit Nummern (Versuchspersonen, 1–4) bezeichnete Geraden st llen di Verbind gsli ie zwischen Ausga gs ert (Test I) und Endwert nach wiederholter Beschleu igung (Test III) da Diese Be rragwert drücken den Unterschied zwischen Rechts- nd Li ksnystagm us, in % der Gesamtreaktion usgedrückt. Ein Absinken der Geraden (on +→−) bedeutet ine Gewöhn greif kt (A+B, II R t. Test) I Horizo t lverla f oder ein Anstieg (−→+) hingegen das Ausbleiben eines solchen. *Param t* Gesamtschlagzahl = I, K lminatio swerte (fü Schl gzahl II. Kulminationswert für Amplitud = III.

B *Der Einfluss wiederholter monauraler richtungskonstanter thermischer Labyrintrei e auf den kalorischen Nystagmus*

1) Wie aus Tabellen 4–6 hervorgeht, kann auch nach wiederholter monauraler thermischer Labyrinthreizung für alle Parameter eine stati stisch signifikante Nystagmus-Reaktionsverminderung beobachtet werden

Tabelle 4 *Die Wirkung wiederholter einseitiger richtungsk nstanter ther mischer Labyrinthreize auf den kalorischen Nystagmus.*

Parameter Kulminationswert für Schlagzahl

Test	R	G	Γ	N	P	D	H	B	E	K	s	k	S	M
1	7*	9	6	12	9	3	10	6	12	12	9	9	10	8,9
2	18	10	8	11	11		1	7	11	18	10	7	121	10,3
3	12	7	10	12	17	10	12	7	10	12	10	5	124	10,3
4	8	5	8	9	13	12	9	7	12	12	11	6	112	9,3
5	11	4	5	11	11	11	9	6	12	9	12	4	105	8,8
6	17	4	6	13	13	9	10	7	11	12	10	5	11	9,8
7	19	4	6	12	12	7	12	6	4	12	8	5	108	9
8	10	4	7	15	10	6	13	7	5	11	10	4	102	8,5
9	11	4	8	11	11	9	10	5	4	10	10	5	108	9
1	11	9	9	10	12	6	8	5	6	10	10	4	100	8,3
11	1	8	11	13	12		9	7	14	10	10	6	116	9 7
12	9	11	6	12	14	6	9	8		13	8	6	102	8,5
13	13						9					8	20	10

Fettgedruckt 7 hlen bedeuten Intervall on > 1 Woche

TABELLE 5. *Die Wirkung wiederholter einseitiger richtungskonstanter thermischer Labyrinthreize auf den kalorischen Nystagmus*

Parameter: Gesamtschlagzahl

Test	R	G	E	K	F	B	H	B	E	K	S	K	S	M
1	108*	117	116	15	185	95	151	69	354	229	236	17	1997	166,4
2	1 9	137	190	18	184	114	266	121	279	303	190	78	2252	187,7
3	175	52	168	201	239	111	220	103	174	203	246	6	2068	172,3
4	156	51	133	135	224	124	166	104	267	165	222	73	1820	151,7
5	123	25	88	134	198	125	195	55	205	127	192	70	1537	128,1
6	228	25	84	165	190	106	197	63	273	136	203	61	1730	144,2
7	208	21	105	156	167	81	211	64	135	133	38	43	1362	113,5
8	172	34	83	142	106	98	244	58	73	118	84	45	1257	104,8
9	158	29	108	146	179	88	187	54	72	116	86	30	1253	104,4
10	159	57	131	124	157	83	134	50	89	122	93	62	1261	105,1
11	140	89	109	11	165	80	168	55	345	98	79	39	1426	118,8
12	16	93	86	142	251	99	170	107		229	118	5	1509	125,8
13	183						160					184	527	175,7

Fettgedruckte Zahlen bedeuten Intervall von >1 Woche

jedoch dauert sie in der Regel ebenfalls nicht länger als 1 Woche an. Die statistische Auswertung der Untersuchungsbefunde ergibt eine signifikante Veränderung im Sinne einer progressiven Abnahme der Bezugswerte für die Nystagmusreaktion (Varianzanalyse nach Fischer $P < 0{,}01$) im Laufe des Versuches.

TABELLE 6. *Die Wirkung wiederholter einseitiger richtungskonstanter thermischer Labyrinthreize auf den kalorischen Nystagmus*

Parameter: Kulminationswert für Amplitude

Test	*R*	*G*	*E*	*K*	*F*	*B*	*H*	*B*	*E*	*K*	*S*	*K*	*S*	*M*
1	15	6	10	55	20	10	40	5	50	53	25	40	358	29,8
2	76	35	11	18	33	14	48	40	87	48	19	8	385	32,1
3	1	14	20	24	120	38	19	10	22	33	23	10	404	33,7
4	22	8	10	18	84	24	30	12	21	18	23	8	278	23,3
5	31	4	4	19	70	28	30	11	17	12	18	6	250	20,8
6	28	4	5	25	70	18	24	13	22	12	18	6	245	20,4
7	40	4	8	28	52	14	29	9	4	12	5	6	213	17,8
8	55	3	11	45	78	12	32	12	4	13	13	6	284	23,7
9	72	4	14	22	90	9	19	8	3	10	12	8	271	22,6
10	48	12	12	26	98	9	16	7	5	9	12	4	258	21,5
11	35	8	14	19	90	10	18	7	28	10	8	6	253	21,1
12	41	13	7	18	70	12	1	14		18	9		221	20,1
13	17						19					6	42	14

Fettgedruckte Zahlen bedeuten Intervall von >1 Woche

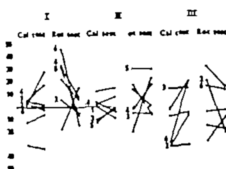


Fig. 2 A

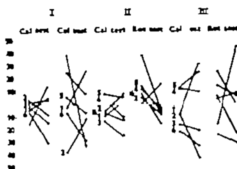


Fig. 2 B.

Fig. 2. A Habituation des kalorischen und rotatorischen Nystagmus mit II wiederholter einseitiger thermischer Labyrinthreize. B. Die mit Nummern (Versuchspersonen 1–4) bezeichneten Geraden stellen die Verbindungslinie zwischen Ausgangswert (Test III) und Endwert nach wiederholter thermischer Reizung (Test V) dar. Bezugswert: Unterschied zwischen Links- und Rechtsnystagmus in % der Gesamtreaktion. Es kann kein Gewöhnungseffekt nachgewiesen werden. *Parameter*: Gesamtschlagzahl = I, Kulminationswert für Schlagzahl = II, Kulminationswert für Amplitude = III

2) Gelegentlich kann während des Versuches nach einigen Reizungen das Auftreten einer Dysrhythmie im Nystagmusablauf beobachtet werden, wie dies bereits Fluur & Mendel (1963) sowie Forssman, Henriksson & Dolowitz (1963) nachgewiesen haben.

3) Eine Verschiebung des quantitativen Verhältnisses zwischen Rechts- und Linksnystagmus kann im Gegensatz zur wiederholten Drehreizung nicht mittels aufeinanderfolgender monauraler thermischer Reize erzielt werden.

4) Ein Vergleich der Mittelwerte der Verschiebung des quantitativen Verhältnisses zwischen Rechts- und Linksnystagmus ergibt innerhalb der beiden Gruppen (monaurale thermische Reizung — binaurale rotatorische Reizung) einen statistisch signifikanten Unterschied im *t* Test ($P < 0{,}05$).

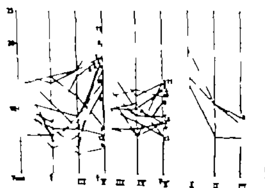


Fig. 3a.

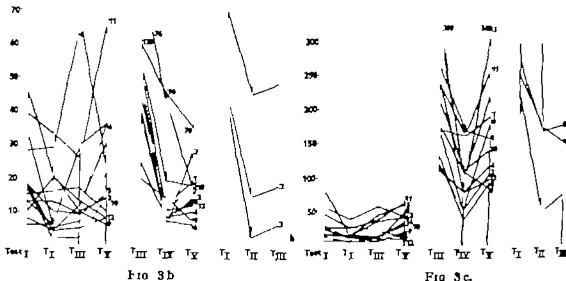


Fig 3 Gegenüberstellung der Wirkung wiederholter rotatorischer (T_{I-}) und thermischer (T_{II} +T) (monaural+binaural) Labyrinthreize auf den rotatorischen und kalorischen Nystagmus (Response-Decline Phänomen) bei 12 Versuchspersonen Parameter Kulminationswert für Schlagzahl (Fig 3a) Kulminationswert für Amplitude (Fig 3b) Gesamtschlagzahl (Fig 3c)

C *Der Einfluss wiederholter binauraler richtungskonstanter thermischer Labyrinthreize auf den kalorischen Nystagmus*

1) Wie bei der monauralen Reizmethode kann durch gleichsinnige richtungskonstante thermische Reizung beider Labyrinthe eine deutliche Abnahme der Nystagmusreaktion für sämtliche Parameter nachgewiesen werden (vergl Fig 3a–c) Diese Erscheinung bleibt langer als 1 Woche

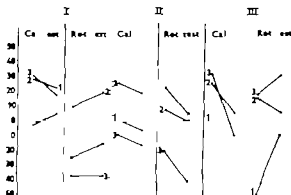


Fig 4 Habituation des kalorischen und rotatorischen Nystagmus mittels wiederholter binauraler thermischer Labyrinthreize Die mit Nummern (1–3) bezeichneten Geradenteile in die Verbindungslinie zwischen Ausgangswert (Test I) und Endwert nach wiederholter Reizung (Test III) dar Dies Bezugswerte drücken wiederum (vgl. Fig 1+2) den Unterschied zwischen Rechts- und Linksnystagmus (% d Gesamtreaktion) us. Ein Absinken von + → – bedeutet einen positiven Gewohnungseffekt (II kal + R t Test, III kal. Test) *Param t* Gesamtschlagzahl = I Kulminationswert f Schlagzahl = II Kulminationswerte für Amplitude = III

nach der Durchführung des Versuches bestehen und ist deutlicher ausgeprägt als nach wiederholter monauraler Stimulation.

2) Gleichzeitig wird das Verhältnis zwischen Rechts- und Linksnystag mus merklich verschoben zugunsten desjenigen Nystagmus, bei dem durch die binaurale thermische Reizung keine Abnahme seiner Reaktionsgrösse erzwungen worden ist (vergl. Fig. 4).

DISKUSSION

Verwenden wir für die Beurteilung der Gewöhnung des vestibulären Systems als Kriterium den Nachweis einer kontinuierlichen, längerdauernden Abnahme der Nystagmusreaktion, so kann auf Grund der vorliegenden Untersuchungsbefunde in erster Linie für die binaurale thermische Labyrinthreizung ein deutlicher und konstanter Gewöhnungseffekt nachgewiesen werden, in zweiter Linie auch für die binaurale richtungskonstante Beschleunigungsreizung und erst in letzter Linie für die monaurale thermische Stimulationsmethode.

Im Gegensatz zur konventionellen richtungswechselnden Drehprüfung, bei der die Grösse und Einwirkungsdauer der Beschleunigungsreize in beiden Richtungen identisch sind, gelingt es mittels der oben beschriebenen einseitig-richtungskonstanten Beschleunigung weder in einer noch in beiden Richtungen eine längerdauernde konstante Abnahme der Nystagmusreaktion herbeizuführen. Dasselbe gilt auch für die monaurale thermische Reizung (vergl. Tab. 1–6).

Die von uns beobachtete zeitliche Verkürzung des Gewohnungseffektes, welche sowohl nach einseitig-richtungskonstanter Beschleunigung als auch nach monauraler thermischer Reizung auftritt, könnte vielleicht dadurch erklärt werden, dass bei dieser Versuchsanordnung die Stärke des Reizes insofern ungenügend ist, als sie nur in der Richtung des einen Nystagmus einwirkt. Weitere Untersuchungen werden deshalb notwendig sein, um diese Frage abzuklären.

Der Nachweis eines längerdauernden Gewohnungseffektes nach Durchführung des binauralen thermischen Reizversuches und die zeitliche Verkürzung des ersteren nach den monauralen Stimulationsexperimenten könnte bis zu einem gewissen Grade für die Richtigkeit der Hypothese sprechen, dass ein Gewohnungseffekt im Sinne einer längerdauernden Abnahme der Nystagmusreaktion an eine binaural angreifende Reizung des vestibulären Systems gebunden ist, wie wir dies schon früher auf Grund theoretischer Überlegungen in Erwägung gezogen haben (Hood & Pfaltz, 1954). Andererseits muss auch die Reizstärke als ursächlicher Faktor mit in Betracht gezogen werden, worauf bereits Fluur & Mendel aufmerksam gemacht haben (1963) (vergl. Tab. 7).

Ein weiterer Unterschied in der Wirkungsweise monauraler thermischer Reize einerseits, sowie binauraler thermischer und rotatorischer Reize

TABELLE 7. *Die Wirkung wiederholter doppelseitiger richtungskonstanter thermischer Labyrinthreize auf den kalorischen Nystagmus*

Test	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Parameter: Kulminationswert für Schlagzahl									
1. HO	10	12	15	16	11	12	14	11	8
2. HA	10	15	19	18	11	9	18	11	9
3. KO	9	11	14	13	16	9	11	6	6
S	29	38	48	37	38	30	43	28	23
M	*9 6*	*12,6*	*16*	*12 3*	*12,6*	*10*	*14,3*	*9,3*	*7 6*
Parameter: Kulminationswert für Amplitude									
1. HO	32	120	140	155	95	105	100	90	100
2. HA	19	74	90	90	16	18	0	27	33
3. KO	25	90	84	40	50	14	13	4	12
S	76	184	314	285	1 0	137	163	121	145
M	25	61	104	95	56	46	61	40	48
Parameter: Gesamtschlagzahl									
1. HO	180	230	250	260	170	210	185	175	155
2. HA	*145*	*215*	*275*	*245*	*115*	*120*	255	1 0	180
3. KO	200	195	220	215	225	170	130	50	5
S	525	640	745	720	510	500	570	395	410
M	1 5	213	248	240	170	166	190	132	136

Zwischen Test 8 und 9 Intervall von >1 Woche

andererseits kann auch durch die Beeinflussung des quantitativen Verhältnisses zwischen Rechts- und Linksnystagmus aufgedeckt werden. Monaural angreifende thermische Reize führen nach unseren Beobachtungen nie zu einer konstanten Verschiebung des Nystagmusgleichgewichtes im Sinne eines Richtungsüberwiegens zur nichtgereizten Seite. Im Gegensatz dazu tritt jedoch sowohl bei einseitig richtungskonstanter Beschleunigung als auch bei binauraler gleichsinniger thermischer Labyrinthreizung eine Verschiebung des Nystagmusgleichgewichtes ein, im Sinne eines Richtungsüberwiegens zur Gegenseite (vergl. Fig. 3 a–c und 4). Dieses experimentell hervorgerufene Nystagmus-Richtungsüberwiegen kann über längere Zeit nachgewiesen werden und darf, wenn wir der Definition von Thorpe folgen, ebenfalls als Ausdruck eines zentralen Lernvorganges im Sinne der Gewöhnung ausgelegt werden. Da es sich dabei in beiden Fällen um die Folge einer binaural angreifenden Reizung des vestibulären Systems handelt, spricht auch diese Beobachtung zugunsten der Hypothese, dass die Gewöhnung des vestibulären Systems unter der Einwirkung binaural angreifender labyrinthärer Reize deutlicher und während längerer Dauer in Erscheinung tritt als nach der Einwirkung monauraler labyrinthärer Reize.

Die von uns zur Beurteilung der Nystagmusreaktion verwendeten Para meter 1 Gesamtschlagzahl 2. Kulminationswert für Schlagzahl 3 Kul minationswert für Amplitude erweisen sich als ebenso zuverlässiger Massstab wie die von anderen Autoren verwendete maximale Geschwindigkeit der langsamen Nystagmusphase.

Die eingangs erwähnten Fragen können wie folgt beantwortet werden

1) Die mittels gleichsinnig richtungskonstanter Beschleunigungsreize er zielte Abnahme der Nystagmusreaktion (response decline) ist von kürzerer Dauer als diejenige mittels bi-direktioneller rotatorischer Stimulation

2) Wiederholte monaurale thermische Labyrinthreize führen ebenfalls zur Entstehung einer Abnahme der Nystagmusreaktion (i.S. einer „response decline) doch kann diese Erscheinung nur vorübergehend beobach tet werden

3) Ein mittels rotatorischer Reizung erzielter Gewöhnungseffekt kann durch nachfolgende wiederholte thermische Reizungen weder aufgehoben noch umgekehrt werden

4) Der Eintritt eines Gewöhnungseffektes i.S. einer „response decline ist nicht an die Einwirkung eines binaural angreifenden Labyrinthreizes gebunden, hingegen seine Dauer oder Beibehaltung (retention of habitua tion)

SUMMARY

According t th def ition f Thorpe (1950) H bituation in its widest sense is simple learning not to respond to stim li which tend to be without signifi cance in the life of the organism. The phenomenon of progressive reduction of the nystagmic response f llowing either repetiti e rotatory or caloric stimula t on is i terpreted a habituation effect.

In order t investigate the probl m if habituation i bound to binaural estibula stimulation we h ve carried out the f llowing experiment

(1) 12 you g l healthy perso were subjected to repeated unidirectional *accelerator stimulations (10 subsequent acceleration of 3 sec for 10 seconds* —followed by deceleration f 0.25 sec for 400 second) Constant progres sive declin of the ystagmus responses could be observed s well marked directional preponderance toward the id f the labyrinth in which ut leulo f gal cupula d flexion were elicited d ring the subsequent ccelerations. This phenomenon w found to persist longer than 2 weeks.

(2) Th same group f 12 test persons was then subjected t repetitive mona ral unidirectional calori stimulation (10 subsequent unilateral irriga tion with ther 30°C or 44 C for 10 seconds, the time interval between the end f nystagmu and th begin i g of the next stimulation was 5 minutes) Response decline was consis t f nding, but the time f it retention wa shortened N persistent directional preponderanc w s bserved during and after the performance f repeated mona ral timulations.

(3) In separat group f 3 young d healthy subject repeated binaural caloric stimulation were rried out in the followi g way

6 subsequent irrigations for 40 seconds with 30° on the left side and 44° on the right side simultaneously (or vice versa) time interval between two stimulations 5 minutes

The nystagmic responses were shown to undergo a constant marked as well as persistent decline Further the development of a directional preponderance towards the side of the unimpaired nystagmic responses was observed This phenomenon was constant and persisted for more than 1 week.

Hence we may conclude that magnitude and time of retention of vestibular habituation is more pronounced after binaural labyrinthine stimulation than after monaural stimulation It is suggested that the strength of the stimulus is an important factor with respect to the development and retention of habituation

RÉSUMÉ

L'habituation du système vestibulaire se démontre par le déclin de la réponse nystagmique au cours d'une stimulation vestibulaire répétée Pourtant jusqu'au présent il n'est guère certain si ce phénomène est lié à l'action d'une stimulation uni- ou bilatérale Pour contribuer à la résolution de ce problème nous avons fait l'étude expérimentale suivante

1 Nous avons d'abord essayé à provoquer une habituation chez 12 personnes normales par des accélérations uni-directionelles répétées. Celles-ci comprennent 10 répétitions successives de la stimulation suivante accélération linéaire à 3° par sec.[2] pendant 10 sec — suivie d'une décélération à 0,25° par sec.[2] pendant 200 sec.

Le déclin de la réaction nystagmique qui s'est montré au cours de cette expérience est constant mais non permanent En plus nous avons observé un dérèglement des corrélations quantitatives entre le nystagmus battant à gauche et celui battant à droite Cette altération de la réaction nystagmique est caractérisée par le développement d'une prépondérance directionelle du côté non-stimulé

2° Cez le même groupe de personnes nous avons ensuite essayé à déclencher une habituation vestibulaire par stimulation calorique unilatérale et uni-directionelle de la façon suivante

Irrigation unilatérale (méthode Hallpike) 30° ou 44° pendant 40 sec — intervalle entre 2 stimulations 5 min — 10 répétitions successives.

Nous avons observé l'apparition d'une déclin constant mais non permanent de la réponse nystagmique ainsi que l'absence du développement d'une prépondérance directionelle du nystagmus calorique

3 Finalement nous avons examiné 3 autres sujets a ce les épreuves suivantes

Stimulation successive par irrigation bilatérale simultanée avec de l'eau à 30° a un côté et à 44° de l'autre côté pendant 40 sec — intervalle entre 2 stimulations 5 min

Par cette excitation calorique bilatérale répété nous avons provoqué non seulement une décroissance de la réponse nystagmique mais aussi une prépondérance directionelle nette vers le côté du nystagmus non habitué

En conclusion l'habituation du système vestibulaire par stimulation labyrinthique bilatérale est plus prononcée que celle-ci provoquée par une stimulation labyrinthique unilatérale

LITERATUR

ARSLA M., SALA, O. G. ACONELLI, F. nd MOLEV I, G. 1962 International Symposium on Menière Disease. P dova, 11 12. Sept. 1962. *Arch. Ital. Otol.* Suppl. 46

VON A S, ST 1964 Über die Wirkung wiederholter rotatorischer nd thermischer Reizungen uf das Labyrinth des ges nden Menschen. med. Diss. Basel (1964)

ASCHAN, G. 1954 Response t rotatory stimuli in fighter pilots. *Act Otolaryng* (Stockh.) S ppl. *116*, 24, cit.: *Act Otolaryng* (Stockh.) *53* 333, (1961)

CAPPS, M. J nd COLLINS, W. E., 1965 Effects f bilateral caloric habituation on estibul ystagm i the cat. *Act Otolaryng* (Stockh.) *59* 511

COLLI S, W. E., 1965 Subjectiv responses and ystagmus following repeated unil teral caloric stimulation. *Ann Otol* 74 1034

DODGE R., 1923 H bit tion t rot tion. *J. Exp. Psych* *6* 1, cit.: *Act Otolaryng* (Stockh.) *53* 333 (1961)

FISHER, R. A 1960 Statistical methods for research workers (Oli er & Boyd, Londo 1950); *I* H NESSON *El ines Leh buch d Statistik* (W lter de Gruyter Berlin 1960)

— The desig f experiment (Edi burgh–London, 1951); in HENSEMSON *El i es Lehrbuch der St tistik* (W lter de Gruyter Berli 1960)

— R. I LINDE *Statistische M thod für Naturwissenschaftl Mediziner und Ingenieu* Bd III (Birkhä ser Basel 1955)

FLUUR, E., und M ORL, L., 1962: Habituation, fference nd estibular interplay I Mon ural loric habitu tion. *Act Otolaryng* (Stockh.) *55*, 65.

— 1962 Combined caloric habituation. *Act Otol ryng* (Stockh.) *55* 136.

— 1962 b Unidirectional rot tory habituation *Act Otolaryng* (Stockh.) *57* 81

FORSSM N, B., 1963 St dies on habituati of estibular reflexes. VII Habituation in light f calorically induced ystagmus, i torotorsion nd ertigo i man. *Act Otolaryng* (Stockh.) *56* 1

FORSS N, B., H NSSON, N. G nd DOLOWITZ, D A 1963 Studies on habituation of estibula reflexes. VI Habituation i da kness of calorically i duced nystagmus, ixterotorsion nd ertigo i man. *A I Otolaryng* (Stockh.) *56* 1

GRIFFITH, C. R 1920 The orga ic effect of repe ted bodily rotation. *J Exp Psych* *3*, 15.

— 1920 The effect pon the hit rat of continued bodily rotati *Amer Nat* *54* 524

— 1924 A not on the persistence of the „practice effect" on rotation e periments. *J Comp Psych* 4 137 cit. *A I Otolaryng* (Stockh.) *53* 331 (1961)

C LICK, R P nd PFALTZ, C. R., 1961 The diagnostic of caloric test i Otoneurology *Ann Otol* 3.

H NS N, H 1961 The caloric test. A ystagmographical study (an Gebr Jsten, Amsterdam 1957); ii *Act Otol ryng* (Stockh.) *53*, 331

H SO N G., KOM R., und F ANDRE, C., 1961 Studies on habituation of estibula reflexes. I *I Otolaryng* (Stockh.) *53*, 331

HOOD, J. D nd PF TZ, C. R., 1954 Observ tion pon the effects f repeated stim lation pon rot tional nd caloric ystagmus. *J Physiol* *124* 130.

LI re, R. C., 1927 Post rot tion yst gmu in the rabbit with head fixed and free. *J Comp. Psychol* 181 (1927) it *J Physiol* *124* 130 (1954)

M ARTINO, H. S MITH, D Ano NI ROVO und FROMM an 1963 Notes su l'habit tion estibulaire Son i térit ell ique *A n. Otolaryng* (Parl) 80 309

M ART N, R., SEMETTE, D FOR OR, J C. d KERATEC, J 1965 L'habit tion estibul ire pa les épreuves rotatoires. *A n. Otolaryng* (P ris) *82* 429

M W LL, S S., RI I L. nd REAVES, C., 1922: The effect of repeated rotation on the d tion f fter-nyst gmu in the rabbit. *Amer J Physiol* *58* 432. cit. *Act Otolary g* (Stockh.) *53* 331 (1961)

MOWRER, O H 1931 The modification f vestibular nyst gmus by means f repeated elicitations *C mp Psych Monog* 9 45
PFALTZ, C. R 1957: Die normol cal rische Labyrinthreaktion *Arch Ohr Nas. Kehlkopfheilk* 172 131
— 1963 Ny tagmographic studie in Menière disease before and after labyri thect my In ARSLAN M *et al* Internat Symp on Menière s Disease P dova 11/12. Sept 1962. *Arch Ital Otol* Suppl *46*
PFALTZ, C. R und GULICK, R 1962 Die path l gische cal rische Labyrinthre ktion. *Arch Ohr Na Kehlk pfh ilk* 179 525
PFALTZ, C. R and PFALTZ, R 1963 Zu Prüfung de Wi ksamkeit vestibulär angreifender Pharmaka *HNO 11* 165
THORPE, W H 1950 Th concepts of learning and thei relati ns to tl ose of instinct *In* DANIELLI J F and BROWN, R (eds) *Phys1 logical Mechani ms in Animal Beh vi r Symp Soc Exp Bi l 4* 387 Cambridg University Press

H N O Universitätskli ik
Bürg rspital Bas l Schwei

DISCUSSION

P F Hennebert à Mr Pfaltz Le phénomène d'habituation n apparait pas au cours de stimulations thermiques prolongees alors qu il est évident à la suite de stimulations répétées même courtes.

Ceci vient confirmer le caractère central du phénomène qui s accentue au cours des troubles d organe centrale Ceci est d une évidence qui en fait est un élément de diagnostic précieux sans l épreuve rotatoire alternante

C F Greiner à Mr Pfaltz J ai été très intéressé par la remarquable communi cation de mon ami Pfaltz. Voici ce que nous trouvons en utilisant la stimulation rotatoire sinusoidale

Che le sujet normal la stimulation rotatoire de type alternée soumis jusqu a h n des accélérations plus u moins importantes, on ne voit pas de variations notables de la réponse nystagmique

Che le sujet pathologique par contre et surtout dans les syndromes centraux la stimulation pendulaire fait apparaitre des adaptations pathologiques 1) l écriture devient plus fréquente et moins ample elle se centralise) Le seuil du nystagmus s élève nettement

I M ntandon Tout en reconnai sant l intérêt des remarques de Mr Pfaltz nous tenons à préciser cependant notre point de vue en ce qui concerne la timulation thermique Au cours d une série d expériences recentes effectuees *sur le lapin à la Clinique de Genève et à celle de Bordeaux* il a été possible le comparer les effects respectifs de la calorisation et ceux le la rotation par l intermediaire d une stimulation centrale associée de l aire nystagmogène diencephalique

On savait léja qu il existe une corrélation parfaite entre une *stimulation gira t ire d a célération constante* et une *stimulation électri ue centrale* d une inten te c rrespon lante

– existence d un seuil nystagmique de valeur constant qui est situé chez l an mal a 3 s^2 *pour la rotation et à 1 volt (0 75–1 5 v) pour la timulation cen tral*

— mêmes relation de latence de durée et d fréquence du n stagmus avec l int té du stimulu ppliqué

La combi aison simultanée des deu stimulations, girat ire et diencéphalique pleinement confirmé les précédentes données.

Au contraire la *timulati n th rmiq e* par irrigation froide de l' reille n a pas permi d retrou er la même concordance ec une stimulation électrique centrale en raison de

— l'absence d'un seuil nyst gmique stable au stimulus frigoriq e qui oscille tre 30°C et 3 C,

— l bse ce d'un relati n d proportionnalité entre l'inten ité du stimulus frigoriqu d'une part, et la latence la durée et la fréquence du nystagmu d tre part.

Enf la *combinaison d' ne stimulation thermiqu* a ec une *stimulati n di ncé phaliqu* a montré la prédomi ance con id rable d la latence d un part, de la fréquence et d la durée d utre part sur celles d n stagmus di ncéphalique En sort qu près un latence qui peut d re d 10 à 40 secondes, la réponse calorique empêche bsolument tout rép se diencéph lique d se ma ifester penda t plusieurs inutes (blocage total des réaction estibulaires pa la ti-mulation thermique)

Ces résult t permettent de supposer que l e lt ti n vestibulaire rotatoire et l citation estibulaire calorique baissent à des *mé anism diffé entes* En pratique t dan le domai ll ique tout tentati d'établi p r l'ENC n parallele entre les epreuves thermiques t les épreu es rotat ires xige la pl trême prudence

Il est aussi à ot comb en la *tim lation cal riqu* écart des normes phy ologiques (point ur lequ l Gerna dt vient encore d'attirer l'att tion) et quelle énorme perturbation lle occasionne da le sy tème estibulaire tout t er

C R Pfalt. (Répo se) à M Henn bert, M Grei er t M Montandon J'aimera d bord, encore n f is, souligner que l ffet d l'habituation rien à f ire ec l' d ptation et la f tigue l'habituation est n phénomèn d origi cen- t le t ndi que l'ad pt tion et la f tigu sont dues à l ltér ti n de la réa tion l l'orga se sorlel me Les tra aux e périmentaux d H n Iason et Fernandez et d Hood et Pf ltz en ont donné l'épreu En ce qui concern la d fférence entre l ction d la stimulation caloriqu et rotatoire il en iste cert inement un différence u point de stimulatio monaur le et binaural Les tim lation thermiques repétées mona rales provoqu t également une décroi sance de la répo se n st gn ique mai la durée de celle-ci est considérablement ra cour Pourt nt près stimulation thermiqu bilatérale le déclin le la réponse n stagm que est plu arqué et la durée d cette rétention du phenomène d'habituation be ucoup plu prolongée Il n résult que la dif fere ce tre stimulation thermique et rotat ire au point d ue d dé loppement d habituat on vest bulaire est probablement du a f it que le dé eloppe- ent de ce phénomèn central est prin ipalement lié à l'acti d'un stimulus b ural repeté que ce soit n stimulation rotat ire u therm ique

MOWRER, O H 1931 The modificati n of ve tibula nystagmus by means of repeated elicitations *Comp Psy h Monog* 9 45

PFALTZ, C. R 1957 Die normal calorische Labyrinthreaktion *Arch Ohr Nas. Kehl kopfheilk* 172 131

— 1963 Nystagm graphic studi in M nière disease before and after labyrinthecton In ARSLAN M *et al* Internat Symp n Menière s Disease Padova 11/12 Sept 1962. *Arch Ital Ot l* Suppl 46

PFALTZ, C R und GULICK R 1962: Die pathol gische calorische Labyri threaktion. *Arch Ohr Nas Kehlkopfh ilk* 179 523

PFALTZ, C. R und PF LTZ, R 1963 Zur Prüfung de W i ksamkeit vestibulä angreifender Pharmako *HNO* 11 165

THORPE, W H 1950: The concepts f learning and thei relati ns to those f instinct *In* DANIELLI, J F and BROW R (eds) *Phys logical Mechanisms in Anim l Behavior Sym p Soc Exp Bi l* 4 387 Cambridg University Press

H N O U niversitätsklinik
Bürgerspit l Basel Schwei

DISCUSSION

P F Hennebert à Mr Pfaltz Le phénomène d habituation n apparaît pas au cours de stimulations thermiques prolongées alors qu il est évident à la suite de stimulations repétées même courtes

Ceci vient confirmer le caractère central du phénomène qui s accentue au cours des troubles d organe centrale Ceci est d une évidence qui en fait est un élément de diagnostic précieux sans l épreuve rotatoire alternante

C F Greiner à Mr Pfaltz J ai été très intéressé par la remarquable communi cation de mon ami Pfaltz Voici ce que nous trouvons en utilisant la stimulation rotatoire sinusoïdale

Che le sujet normal la stimulation rotatoire de type alternee soumis jusqu à h à des accélérations plus ou moins importantes on ne voit pas de variations notables de la reponse nystagmique

Che le sujet pathologique par contre et surtout dans les syndromes centraux la stimulation pen lulaire fait apparaître des adaptations pathologiques 1) l écriture devient plus fréquente et moins ample elle se centrali e 2) Le seuil du nystagmus s élève nettement

I M ntandon Tout en reconnaissant l interêt des remarques de Mr Pfaltz nous tenons a préciser cependant notre p int de vue en ce qui concerne la stimulati n thermique Au cours d une serie d expériences récentes effectuees sur le lapin a la Clinique de Genève et à celle de Bordeaux il a ete possible de comparer les effe ts respectifs de la calorisation et ceux de la rotation par l intermé liaire l une stimulation centrale associée de l aire nystagmogène diencé phalique

On sa ait déjà qu il existe une correlation parfaite ntre une *stimulation giratoire l accéleration constante* et une *stimulation electri que entrale* d une inten site correspon lante

– existence d un seuil nystagmique le valeur constante qui est situé chez l animal à 3 s pour la rotation et à 1 volt (0 75 1 5 v) pour la stimulation cen trale

— memes relation d latence de durée et d fréque ce du nyst gmus ec l'intes ité d stim lus ppliqué

La combinaison multa ée des deu timulations, giratoire et diencéphalique a pl inement confirmé les précédentes données.

Au contraire la *stimulation thermique* par irrigati n froide d l'oreille n a pas permis d retrou er la même concord c vec une stimulation électrique centrale en raison d

— l bse ce d un seuil nystagmiqu stable au stimulus frigorique qui oscille entre 30 C et 3 C

— l'absence d u e relation d proportionnalité entre l intensité du timulus frigorique d n part et la latence la durée et l f équenc du nystagmus d utre part.

Enfin la *combinais d' e tim l tion thermique* a ec u e *tim lation dien é phalique* a montre la prédominance con idérable d la latence d une part, l l f équence t d la durée d utre part sur c lles du nystagmus diencépl a- lique En sorte qu après un latence qui peut lurer le 10 à 40 secondes, la réponse calorique empêche abso lum nt tout réponse diencéph lique l se m nifester pendant pl sieurs minutes (blocage total des réaction vestibulaires par la sti mulati n thermique)

Ces résultat permettent le suppose que l' eit tion vestibulaire rot toire t l' citation vestibulaire calorique ié sent a des *mécani mes lifférentes* En pratiqu t dans l d maine liniqu tout tentati e d'établi pa l'ENC un pa rallèle entre les épreu es thermiques t les épreuves rotat ires xige la plus extrême prud

Il est ussi à noter combien la *stimulati n cal riqu* écarte des normes physi logiques (poi t su lequel Gernandt lent encore d' ttirer l ttention) t quelle énorm pert rbation lle occasion dan le systèm estibulaire tout ent er

C R Pfalt (Réponse) à M Henn bert M Greiner et Mr Mont don *J Ime- ra* d abord encore une f s, souligner que l ffet de l'h b tuati n n *rien à l ire ec l'ad pt t n et la f tigu* L'habitu t on est un phén è d rigine cen trale tandis que l' d ptation et la fatigue sont dues à l *altérati n d la reaction d l' rgane sensori l mêm* Les trav x xpé imentaux *d Henrik son et F* n nder t d Hood et l f ilt en nt ion é l'épreuve En e qui concerne la l fférence entre l' tion d *la stimulation calorique* t rotat ir Il en xi t certainement différence u point d *ne stimulation* monaural t binaurale Les stim lation therm ques répétées mon urales *provoquent également* ne dé- croi sance d la reponse nyst gmique mai l d rée de celle-ci est co sidérable- ent courci P urta t pres *stimulati n* thermique bilatérale le déclin de l réponse yst gm que est plu m rqué *et l* durée de elle rétention du phénomène d'hab tuation beaucoup plus prolongée Il en résult que la dif férenc tre tim lation th rmique et rotat ir u poi t d vue du d velopper ment d hab t tion estibulaire est probablement due au fait que le développe- ment le ce phénomen central est prin *ipalement lié* à l' ction d m stimul bin ur l épeté que ce soit u stimulation rotat ire ou thermique

MOWRER, O H 1931 The modification of vestibul r nystagmus by means of repeated elicitations. *Comp Psych M nog* 9 45
PFALTZ, C. R 1957 Die normale calorische Labyrinthreaktion *Arch. Ohr Nas. Kehlk pfheilk* 172 131
— 1963 Nystagmographi studies in Menière disease before and afte lab ri thectomy In ARSLAN, M *et al* Internat Symp on Menière Disease P dova 11/12. Sept 1962. *Arch Ital Otol* Suppl 46
PFALTZ, C. R und GULICK, R 1962 Die pathologische cal rische Labyrinthreaktion. *Arch Ohr Nas Kehlkopfheilk* 179 526
PFALTZ, C. R und PFALTZ, R 1963 Zur Prüfung d r Wirksamkeit vestibulär a greifender Pharmaka *HNO* 11 16
THORPE, W H 19 0 The concepts of l arning and thei relati ns to those of instinct *In* DANIELLI, J F and BROWN R (eds.) *Physiological M chanism in A imal Behu i r Sym p Soc Exp Biol* 4 387 Cambridg University Press.

H N O Universitätskl nik
Bürg rspit l Basel Schwei-

DISCUSSION

P F Hennebert à Mr Pfaltz Le phénomène d habituation n apparait pas au cours de stimulations thermiques prolongees alors qu il est évident à la suite de stimulations *répétées même courtes*

Ceci vient confirmer le caractère central du phénomène qui s accentue au cours des troubles d organe centrale Ceci est d une évidence qui en fait est un element de diagnostic précieux sans l épreuve rotatoire alternante

G F Greiner à Mr Pfaltz J ai eté très intéressé par la remarquable communication de mon ami Pfaltz Voici ce que nous trouvons en utilisant la stimulation rotatoire sinusoidale

Che le sujet normal la stimulation rotatoire de type alternée soumis jusqu à li à des accélérations plus ou moins importantes, on ne voit pas de variations notables de la r ponse nystagmique

Che le sujet pathologique par contre et surtout dans les syndromes centraux la stimulation pendulaire fait apparaître des adaptations pathologiques 1) l écriture devient plus fréquente et moins ample elle se centralise 2) *Le* seuil du nystagmus s elève nettement

A Montandon Tout en reconnaissant l intérêt d s remarques le Mr Pfaltz nous tenons à preciser cependant notre point de vue en ce qui concerne la stimulation thermique Au cours d une série d expériences recentes effectuées sur le lapin à la Clinique de Genève et à celle de Bordeau il a été possible de comparer les effects respectifs de la calorisation et ceu de la rotation par l intermédiaire d une stimulation centrale associee à l aire nystagmogène diencephalique

On savait déjà qu il existe un corrélation parfaite entre un *stimulation giratoire d accélération constante* t une *stimulation électrique entrale* d'une intensité *correspondante*

— existence d un seuil nystagmique de valeur constante qui est situe chez l animal à 3 s^2 pour la rotation et à 1 volt (0 o 1 o v) pour la stimulati n centrale

— mêmes relation de latence d durée et de fréquence du nyst gmus avec l'inten ité d stimulus appliqué

La combinaison sim ltanée des deux stim lations, girat ire et diencéphalique pleinement confirmé les précédentes don ées.

A contraire la *stim lation thermique* par irrigation froi l le l reille n a pa perml de retrouver la même concorda ce avec un timulation électrique central en lson d

— l'abse ce d un seuil ystagmique stabl stimulu frigorique qui oscille ire 30 C et 3 C

— l absence d'un relatio d proporti nal té ent l intensité du stimulus frigorique d un part, et la latence la durée et la fréquence du nystagmus l autre part.

Enfin la *mbinai n d' n stim lation th rmiq e a* ec un *tim lati n diencéphaliq e* montré l prédomin ce considérable de la lat ce d n part d la fréquence et de la durée d autre part su celles du nyst gmu diencépha-l qu En sort qu près l latence qui peut durer d 10 à 40 secondes, la réponse calorique empêche bsol ment t ute réponse diencéphalique d se ma ifest pendant pl ieurs mi utes (blocage t tal des réact on estibulaires pa l sti-mulat n thermique)

Ces résultats permett t d supposer qu l ex itati n vestibul ire rotatoire et l e tation estibulaire calo ique obéi sent à des *mécanism s différentes*. En pratique et dan l dom i cli ique toute t tati e d'él bl' par l'ENC u pa-rallèl entre les épreuves thermiques et les épreuves rotat ires e ige la pl s trême prudence

Il est aussi à ter combien la *st mulation cal iqu* a éc rte les rmes phy logiques (point su lequel Gernandt vient e core d ttirer l tte tion) et qu lle é orm pert bation lle occa ion dan le système estib laire tout entier

C R Pfall (Réponse) M Henn bert, Mr Greiner t M M ta don J ime-ra d abord encore n f ls, souligner qu l effet de l'habituation n a rien à f ire ce l'adaptati t la f tigue l 'habituat est un phé mé d origi e n-tral ta di que l adaptat on et la f tigue so t dues à l' itération d la réa ti n de l organ se sort l mêm Les tra ux xpé imenta l lle rik son et F nandez et de Hood et l f lt en t don é l'épreuv En ce qui concerne la d ffére ce entre l' ction d la st ulation calorique et rot t ir Il en existe certa ement ne diff rence u point d vue stimulati n mo urale et bin urale Les tim ulation thermique épetées mon urales pro oquent également un dé-croissance d la réponse yst gmique mai la d rée d celle-ci est con idérable-m t ra cou e Pourtant pré st mulati n thermique bilatérale l déclin d la reponse ystagmique est plu m rqué et la durée d cett étention du phénomène d'l bituation beaucoup pl prolongée Il e résult que la dif féren ntre t m lation th rmique et rot t ire u point d ue du développe-ment d un hab tuation estibulaire est probablement due u fait que le dé eloppe me t le ce phenomen central est p in ipalement lié à l'acti n d un stimulus b ural répété que ce soit un stim latio rotatoire ou thermique

MOWRER, O H 1931 The modification of vestibular nystagmus by means f repeated elicitations *Comp P ych Monogr 9* 4o

PFALTZ, C. R 1957 Die normale calori che Labyrinthreaktion *Arch Ohr Nas. K hl k pfheilk 172* 131

— 1963 Nystagmographic tudies in Menière s disease before and after labyrinthectomy In ARSLAN M *et al* Int rnat Symp on M nière s Disease Padova 11 /12. Sept. 1962. *Arch Ital Otol* Suppl *46*

PFALTZ, C. R und GULICK, R 1962 Di pathologische calorisch Labyri threaktion. *Arch Oh Nas Kehlkopfheilk 179* 525

Pf tz, C. R und PFALTZ, R 1963 Zur Prüfung d r Wi ksamk it estibulär angreifen d r Ph rmaka *HNO 11* 165

THORPE, W H 1950 The concepts of learning and their relati ns to those f instinct *In* DANIELLI, J F and BROWN R (eds.) *Physiological Mechanisms in Anim l Be h io Sym p Soc Exp Biol 4* 387 Camb idg Univ rsity Press.

H N O Universitätsklinik
Bürgerspital Basel Schweiz

DISCUSSION

P F Hennebert à Mr Pfaltz Le phénomène d habituation n apparait pas au cours de stimulations thermiques prolongées alors qu il est évident à la suite de stimulations répétées même courtes

Ceci vient confirmer le caractère central du phénomene qui s accentue au cours des troubles d organe centrale Ceci est d une évidence qui en fait est un élément de diagnostic précieux sans l épreuve rotatoire alternante

G F Greiner à Mr Pfaltz J ai été très intéressé par la remarquable communi cation de mon ami Pfaltz Voici ce que nous trouvons en utilisant la stimulation rotatoire sinusoidale

Che le sujet normal la stimulation rotatoire de type alternée soumis jusqu à h à des accélérations plus ou moins importantes, on ne voit pas de variations notables de la réponse nystagmique

Che le sujet pathologique par contre et surtout dans les syndromes centraux la stimulation pendulaire fait apparaitre les adaptations pathologiques 1) L écriture devient plus fréquente et moins ample elle se centralise 2) Le seuil du nystagmus s élève nettement

A Montandon Tout en reconnaissant l intérêt les remarques de Mr Pfaltz nous tenons à préciser cependant notre point de vue en ce qui concerne la stimulation thermique Au cours d'une série d experiences récentes effectuées sur le lapin à la Clinique de Genève et à celle d Bordeaux il a eté possible de comparer les effects respectifs de la calorisation et ceux de la rotation par l intermediaire d une stimulation centrale associee de l aire nystagmogène diencé phalique

On savait déjà qu il existe une corrélation parfaite entre une *stimulation giratoire d accéleration constante* et une *stimulation électri ue centrale* d une inten site correspondante

— existence d un seuil nystagmique de valeur constante qui est situé chez l animal à 3 s² pour la rotation et à 1 volt (0 5–1 5 v) pour la stimulation cen trale

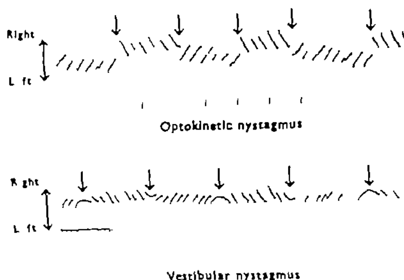


FIG. 1 Recordi g f opt kinetic and estibular ystagmus. Upw rd deflection of the pen represent ey deviati to the right nd downwards t the left The continuo line corresponds t the straight-ahead position of gaze Arrows indicate reversal f stimulus. Time marker—seconds. I the case of estibular ystagmus the chair locity is indicated by the middl traci g which shows each 10 dl placement.

Careful examination of the recordings, however reveals certain im portant points of difference. Consider first the lower recording, that of vestibular nystagmus. The direction of the nystagmus has been caused to reverse by reversal of the rotational stimulus at the points indicated by the arrows. It will be seen that the change in direction always begins with a reversal of the slow component Now it has been shown that the slow component, both in respect of its velocity and direction is related to the magnitude and direction of the cupular deflection (Lorente de Nó, 1931 Hallpike & Hood, 1953) The recording therefore exemplifies the reflex character of the nystagmus.

In the upper recording, reversal of optokinetic nystagmus has been brought about by an abrupt reversal of drum direction In contrast to ve tibular nystagmus the reversal of directi n always begins with a fast component which at times may abruptly foreshorten the previous slow component. Furtherm re, there is in addition a marked deviation of the eyes in the direction of the fast component not present in the recording of vestibular nystagmus.

These tw characteristics of opt kinetic nystagmus clearly suggest that it is the fast component which is what Brucher (1964) terms the primovens of the nystagmus, the aim being apparently to bring images of objects attracting the ttention at the periphery immediately upon the fovea This concept clearly implies a doubl mechanism, one involving peripheral vision and one involving macular vision.

Acta oto-laryngologica 63 208–215 (1967)

OBSERVATIONS UPON THE NEUROLOGICAL MECHANISM OF OPTOKINETIC NYSTAGMUS WITH ESPECIAL REFERENCE TO THE CONTRIBUTION OF PERIPHERAL VISION

J D Hood
London W C 1 England

From the Otological Research Unit Medical Research Council National Hospital Queen Square London

Electro-nystagmographic investigations of optokinetic nystagmus under a variety of test conditions have made possible the identification of two separate and distinct mechanisms, one involving peripheral vision and the other foveal vision Certain striking differences are apparent in th characteristics of these mechanisms which throw new light upon the neurological mechanism of optokinetic nystagmus in man and at the same time resolve many of the conflicting opinions which appear in the literature upon the subject.

Optokinetic nystagmus is the name given to the rhythmical series of eye movements which result when a subject looks with or without attention at a continuously moving background Certain characteristic derangements of these eye movements occur with lesions of the nervous pathways subserving them in the brain stem or in the cerebrum and their examination consequently constitutes an important part of any oto-neurological investigation In the clinic this examination is usually carried out by means of a portable black and white striped revolving drum with provision for varying the speed and direction of the drum at will

In the upper half of Fig 1 are shown typical tracings of optokinetic nystagmus recorded by means of the corneo-retinal potential method with D C. amplification The nystagmus consists of a slow component in the direction of rotation of the drum and a fast component in its opposite. The lower tracing by contrast is of vestibular nystagmus induced by a rotational stimulus and recorded with the eyes open in total darkness.

If the wave-form of these two types of nystagmus be compared it will be seen that they are indistinguishable from each other and on this account it might be assumed that they share the same underlying nervous mechanism It is in fact well established that in the presence of simultaneous optokinetic and vestibular stimuli these two varieties of nystagmus summate and certain authors have taken this as evidence for a centre in the brain stem common to both forms of nystagmus

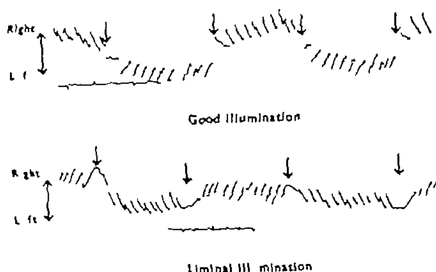


Fig. 3 Tracings of optokinetic nystagmus in good illumination and liminal illumination. The drum velocity is indicated by the tracing below the time marker and shows each 20° displacement (see text, Fig. 1)

case of liminal illumination it begins with a change in direction of the slow. In other words, it would seem that by eliminating macular vision we are left with a nystagmus which has the character of reflex, vestibular nystagmus.

These observations have been extended to a number of *subjects with* central scotomata. A typical example from a subject with a *unilateral* central scotoma is shown in Fig. 4. Each eye was covered in *turn and* the upper recording was taken with the normal eye, the lower *with the* impaired eye viewing the drum. In both the interior of the *drum* was well illuminated. Once again the same striking differences are apparent as in *Fig. 3*. The recording from the impaired eye resembles in all respects both the *recording of vestibular* nystagmus and that of optokinetic nystagmus with liminal illumination from the normal subject.

If we consider these findings in the light of certain current notions upon the nervous mechanism of the *fast and slow* components of optokinetic nystagmus a number of important inconsistencies are at once apparent.

Rademaker & Ter Braak (1948), for example, take the view that the slow phase is a fixation movement, whereas the rapid phase is a movement by which the slow *phase is rhythmically* interrupted owing to, what they term, the rhythmical activity *of the cerebral* mechanism. It was obviously the tacit acceptance of this type of mechanism, unsupported by experimental evidence, that led Kestenbaum (*1948*) to ascribe to optokinetic nystagmus precisely this mode of action. *Referring* to train nystagmus he writes as follows: "The genesis of this nystagmus is obvious. The eyes are kept fixed on an object in the scenery and therefore deviate backwards in



FIG 2 Optokinetic drum with curtains drawn ide

In order to isolate and study the peripheral mechanism the following test procedure was adopted The subject sat inside a large drum as shown in Fig 2 The drum is of black material with white vertical stripes at intervals of 15 and could be made to rotate at any angular velocity up to 120 per second Provision is made for good illumination of the interior In this way the whole of the visual fields were excited by the movement of the drum

In order to exclude macular vision the interior of the drum was illuminated with ultraviolet light Following a prolonged period of dark adaption the intensity of the ultraviolet was increased until the faintly fluorescent white stripes could just be perceived peripherally

In Fig 3 is shown the results of drum reversal under these two conditions good illumination and liminal illumination It will be seen that they are markedly different whereas in good illumination the eyes deviate in the direction of the fast component in liminal illumination they deviate in the direction of the slow Furthermore, in the case of good illumination the change in direction always begins with a fast component while in the

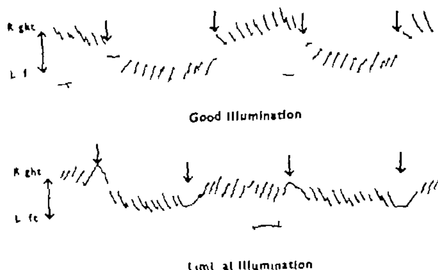


FIG. 3. Tracings of optokinetic nystagmus in good illumination and liminal illumination. The drum velocity is indicated by the tracing below the time marker and shows each 20° displacement (see text, Fig. 1)

case of liminal illumination it begins with a change in direction of the flow. In other words, it would seem that by eliminating macular vision we are left with a nystagmus which has the character of reflex vestibular nystagmus.

These observations have been extended to a number of subjects with central scotomata. A typical example from a subject with a unilateral central scotoma is shown in Fig. 4. Each eye was covered in turn and the upper recording was taken with the normal eye, the lower with the impaired eye viewing the drum. In both the interior of the drum was well illuminated. Once again the same striking differences are apparent, as in Fig. 3. The recording from the impaired eye resembles in all respects both the recording of vestibular nystagmus and that of optokinetic nystagmus with liminal illumination from the normal subject.

If we consider these findings in the light of certain current notions upon the nervous mechanism of the fast and slow components of optokinetic nystagmus a number of important inconsistencies are at once apparent.

Rademaker & Ter Braak (1948) for example, take the view that the slow phase is a fixation movement whereas the rapid phase is a movement by which the slow phase is rhythmically interrupted owing to, what they term, the rhythmical activity of the cerebral mechanism. It was obviously the tacit acceptance of this type of mechanism unsupported by experimental evidence that led Kestenbaum (1948) to ascribe to optokinetic nystagmus precisely this mode of action. Referring to train nystagmus he writes as follows: "The genesis of this nystagmus is obvious. The eyes are kept fixed on an object in the scenery and therefore deviate backwards in

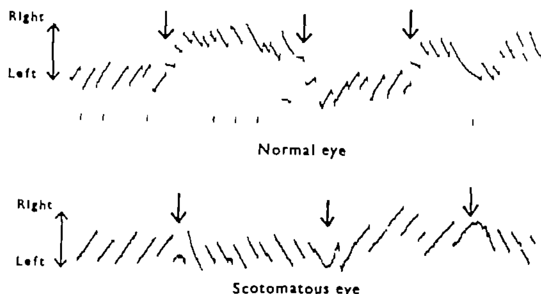


FIG. 4 Tracings of optokinetic nystagmus from a subject with unilateral central scotoma (see text, Fig 1)

slow motion they then leave the object and quickly return to their primary position "

If this were so then we should expect the slow component to take the eyes away from the mid line position and the fast component to return it thereto This nystagmus in fact would resemble the nystagmus that the investigations described above have shown to occur in subjects with central scotomata or in normal subjects in whom macular vision has been experimentally excluded With intact macular vision however precisely the opposite occurs and it is with the fast and not the slow component that the eyes are deviated from the mid line

This mode of action is more in accord with the views expressed by Borries (1926) Borries likens the fast component to a mechanism which he refers to as haptation Haptation is the reflex mechanism whereby images of objects attracting our attention at the periphery are immediately transferred without conscious effort to the macula and held there This view assigns to the fast component a much higher cerebral function than that envisaged by Rademaker & Ter Braak

At the same time since haptation is dependent upon the integrity of the macula it would seem likely that the nystagmus which has been shown to occur when macular vision is absent, as in central scotomata, must have as its basis an entirely different mechanism

Additional support for a dual mechanism of optokinetic nystagmus is to be found in a further series of investigations In these the subject sat inside the large drum and its velocity was increased in steps of 10 per sec to over 100 per sec At each step the slow component velocity of the resulting nystagmus was measured so that a correlation was established

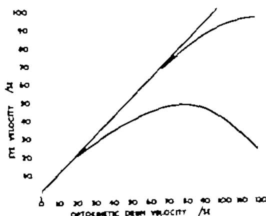


FIG. 5. Curves showing correlation between drum velocity and slow component velocity of optokinetic nystagmus in subject with unilateral central scotoma. Upper curve—impaired eye. Lower curve—normal eye.

between the drum and the eye velocity. Tests were carried out upon normal subjects and subjects with central scotomata.

The findings are best exemplified by the results shown in Fig. 5 obtained from a subject with a unilateral central scotoma. Each eye was tested separately by covering the opposite eye. The lower curve refers to the normal eye, the upper to the scotomatous eye. It will be seen that whereas the normal eye attains a maximal velocity of little more than 40° per sec the angular velocity of the scotomatous eye exceeds 90° per sec. Similar results are also apparent in our findings with normal subjects and subjects with bilateral central scotomata.

The impression given by these findings, and it is a very clear one, is of two separate and distinct mechanisms, one involving foveal vision, foveal optokinetic nystagmus, and one involving peripheral vision, peripheral optokinetic nystagmus. As to their nervous mechanism certain suggestions, although speculative, would seem to be appropriate. Thus it seems reasonable to suppose, as others have done, that fixation, which is the dominant feature of foveal optokinetic nystagmus, is under the controlling influence of the centre for voluntary gaze in the frontal cortex, while peripheral optokinetic nystagmus, having a more reflex character, comes under the influence of the occipital visual centre. In other words peripheral optokinetic nystagmus plays a subsidiary supporting role to foveal optokinetic nystagmus. Certain comments of Holmes (1938) upon the evolutionary development of the frontal visual centre here seem particularly apt. He writes as follows: "In order that a highly evolved function can adequately serve its purpose it is essential that it can control subordinate mechanisms, so that the frontal centre became not merely an organ from which ocular movements could be evoked, it acquired also the power of inhibiting inappropriate and undesirable activities of the occipital lobes."

The remarkably high slow component velocities found to occur in the optokinetic nystagmus of subjects with central scotomata is strongly suggestive of a subordinate mechanism of the kind to which Holmes refers that is to say one which has been released from the controlling influence of a higher centre, namely the frontal visual cortex

Until further information becomes available upon the precise anatomical pathways involved little more than this can be said at the moment As *matters stand however these concepts would seem to provide a serviceable* integration of all the relevant data In addition they go far towards explaining the many conflicting accounts of optokinetic nystagmus to be found in the literature Thus if the stimulus conditions favour the production of foveal optokinetic nystagmus then the nystagmus will take on the characteristics described by Borries Brucher and others if on the other hand the stimulus is so designed that peripheral vision plays a dominant role then the nystagmus will have all the characteristics ascribed to it by Rademaker & Ter Braak and Kestenbaum

RÉSUMÉ

Des explorations électro-nystagmographiques d un nystagmus optocinétique dans différentes conditions de test ont amené l identification de deux mécanismes séparés et distincts, l un engageant la vision périphérique l autre la vision maculaire Certaines différences frappantes apparaissent dans les caractéristiques de ces mécanismes elles ouvrent des perspectives nouvelles sur le mécanisme neurologique du nystagmus optocinétique chez l homme et en même temps, elles apportent une solution à de nombreuses opinions divergentes formulées dans les écrits sur ce sujet

ZUSAMMENFASSUNG

Elektro-nystagmographische Untersuchungen des optokinetischen Nystagmus unter einer Vielzahl von Bedingungen haben die Identifizierung zweier gesonderter und sich unterscheidender Mechanismen ermöglicht von denen der eine das periphere Sehvermögen und der andere das foveale Sehvermögen betrifft Bestimmte deutlich in Erscheinung tretende Unterschiede in den Charakteristiken dieser Mechanismen werfen ein neues Licht auf den neurologischen Mechanismus des optokinetischen Nystagmus beim Menschen und losen zur gleichen Zeit viele sich widersprechende Meinungen die in der Literatur zu diesem Thema auftreten

REFERENCES

Borries, G V T 1926 *F xati n and Nystagmu* Li ds, Cope hag

Brucher, J M 1964 *L A l oculogy frontal du ng* Edit n Arscia S.A Brussels.

Hallpike, C S and Hood J D 1953 Th speed of th l w compo ent of ocular ny t gmu i duced by ngula ccel rati n f th h d it e perimental det rmina

tion nd pplication t the physical theory f the cupular mecha i m. Proc Roy Soc (Biol.) 141 316.
HOLMES, G 1938 Cerebral integration f ocular mo ments. Brit Med J 2 107
KESTENBAUM, A 1946 Cli ical M thods f N ro-ophthalmologi xamination. Willi m Heinemann, London.
LOWE TE DE Nó, 1931 Ausgewählt Kapit l der ergleichen den Physiologi des Labyri thes. Ergeb Physiol 32 73.
RADEMAKER, G G J nd TER BRAAK, J W G 1948 On the central mecha ism of som optical reactions. Brai 71 48.

Otological Rese rch U it Medical Research Council N ti nal Hospital Que Sq are London W.C. 1 England

DISCUSSION

G d Wit t Mr Hood I should lik t pologize for the terms "subcortical" and cortical (Rademaker d ter Braak) I stea i f "peripheral and "foveal ystagmus. An illustrati n from my standpoint is the experiment of M Frenz L. Of course the girl in thi xperiment sees with her "f ea but on th ther side she sees subcortical, for n cannot see cortical when o e observes different th gs with each eye part. In this case th nystagmus begin with a slow phase just a i th cases of peripheral opt kineti ystagmus.

A J Cogan I wa ry much impressed by the communication f Mr Hood. I have ne questio Does Mr Hood have y xperience i the probable dif ferences of the opt kin tic nystagmus in acute isual defects (scotoma) and the chronic es? A fa I know in chro ic visual defects th velocity of the optokinetic ystagmus is not ffected. So we can obtain tw diff rent results depending on the time of experimentation.

J D Hood (R ply) t M de Wit M de Wit makes the poi t that Rad maker and ter Braak h e specified two types f nystagmus, on cortical and th ther subcortical and his suggesti n is th t these can be identified with foveal a d peripheral pt kinetic ystagmus respectively Although there are certain points of similarity th ca n t be the case

I the first place Rademaker and ter Bra k hold that both with the cortical and the subcortical mechanism th fast mponent is of the same refle nature. The perime t I ha e outlined upon subject with central scotomata how ever lead t th con lusion th t the fast component of foveal and peripheral opt kinet ystagmus re mediated by quite different mechanisms.

Secondly it i still matter f some con iderable doubt s to whether or not subcort cal opt kinetic ystagmus xist in the huma Certainly con incing evidence ha been dduced for the presence f subcortical opt kineti nystagmu in lower animal but it is question ble if thi can be applied to man.

We have not carried out experim ts with view t determi ing th dif ferences in response between subjects with cut and chronic scotomata.

Acta oto-laryngologica 63 318–321 (1967)

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DU NYSTAGMUS VESTIBULAIRE À LA SUITE D'AGRESSIONS CINÉTIQUES

P. PIALOUX et M. BURGEAT
Paris, France

Chaire de Clinique ORL de Paris (Dir.: Professeur M. Aubry) Laboratoire de Biophysique et d'Explorations Fonctionelles ORL

Une étude des enregistrements électronystagmographiques à la suite d'agressions cinétiques a été réalisée chez des Lérots. Les animaux *étaient d'abord soumis à des stimulations rotatoires d'épreuve permet*tant d'étudier leur électronystagmogramme normal per- et postrotatoire

Nous avons entrepris ces expériences dans le but de rechercher les influences de deux types d'agression cinétique auxquelles l'appareil vestibulaire peut être soumis

— l'une par l'application d'une force centrifuge
— l'autre par la mise en rotation du crâne autour d'un axe

Accélération en centrifugeuse

Cette expérience a comporté 2 temps

1) *Stimulation d'épreuve utilisée* comme base de référence

a) *Contention* Des Lérots étaient maintenus dans une combinaison de toile fixée aux parois d'une petite cage métallique. Le crâne de l'animal était rendu solidaire de cette cage à l'aide d'une pièce métallique reliée à son museau qui permettait en outre de maintenir la tête en position horizontale

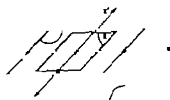
b) *Electrodes* Les électrodes étaient constituées de deux petits crochets fixés en avant et en arrière de l'œil sur un plan horizontal. Les fils reliés à ces crochets étaient tendus sur une potence fixe surplombant l'œil afin d'éviter les mouvements de l'électrode sur les plans sous cutanés.

L'installation de l'animal dans sa combinaison et la fixation des électrodes étaient réalisées sous anesthésie générale à l'éther

c) *Enregistrement* L'animal était ensuite placé sur un stimulateur vestibulaire constitué de trois cadres pouvant se déplacer les uns par rapport aux autres selon 3 axes perpendiculaires

La position du cadre horizontal était réglée à l'aide d'un niveau à eau

Etude réalisée grâce au souti n fi an ier de l Direction de Recherch s t M ye d'Essais (Ministère des Armé)



F 1

La rotation du stimulateur était assurée à l'aide d une force délivrée par un cordon élastique

- Les mouvements de rotation étaient soit horaires, soit antihoraires,
- nombre de tours 5 tours /s.
- pendant 6 secondes,
- à une vitesse maxima de 443,3 /sec, obtenue après une rotation d'environ 145
- l'arrêt du mouvement était assuré par un frein manœuvré manuellement.

Les électrodes périoculaires étaient reliées à un enregistreur Vialograph Alvar permettant d effectuer des enregistrements électronystagmographiques.

Les valeurs moyennes des Electronystagmogrammes de 4 animaux ont été les suivants

Pe -rotat ire	Horaire	A ti-horaire
Amplitude	823 µV	793 µV
Durée	2,84 sec	2,82 sec
Fréquence	5,10 p sec	4,99 p. sec
Post-rotatoire		
Amplitude	743 µV	694 µV
Durée	2,30 sec	2,61 sec
Fréque nce	4,38 p. sec	4,25 p. sec

2) *Centrifugation*

Les animaux étaient placés dans des flacons en plastique assurant une bonne contention de la tête

Les flacons étaient fixés aux parois d une cage à 5 cases, elle-même solidement amarrée à l extrémité du bras de la centrifugeuse du C.E.R.M.A. (Centre d'Enseignement et de Recherches de Médecine Aéronautique)

Les animaux furent soumi à une série d accélérations dans le sens tête — siège de 6 G, 6,5 G et 8 G — pendant 10 minutes chacune.

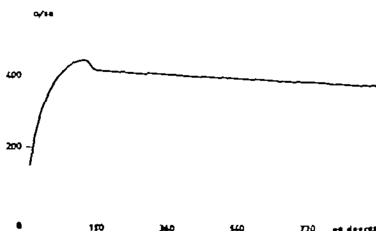


Fig 2

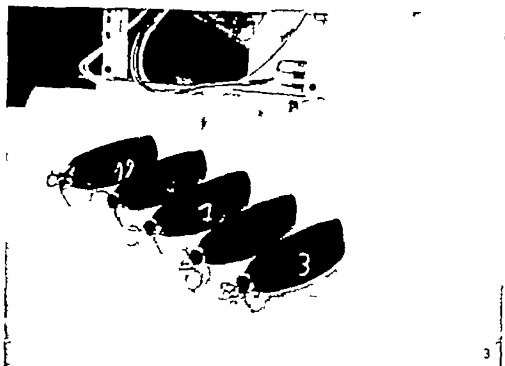


Fig 3

Résultats

A la suite de ces centrifugations il ne fut noté que de très faibles modifications du nystagmus légère tendance à l'augmentation de l'amplitude contrastant avec une faible diminution de la durée la fréquence demeurant inchangée

Rotations itératives et prolongées autour de l'axe vertical du crâne

Nous avons utilisé un plateau métallique circulaire horizontal mû par un moteur électrique dont le mouvement était contrôlé par une minuterie électrique Telec

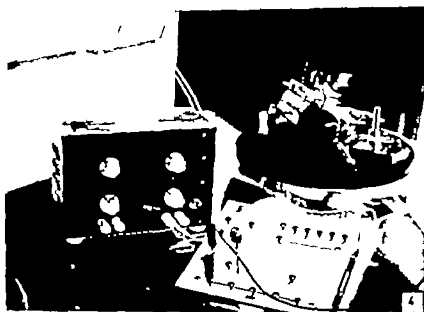


Fig. 4

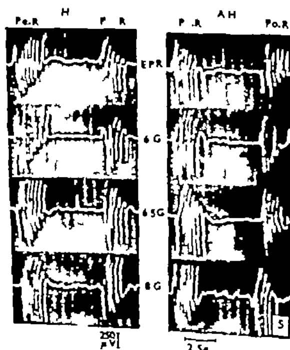


Fig. 5

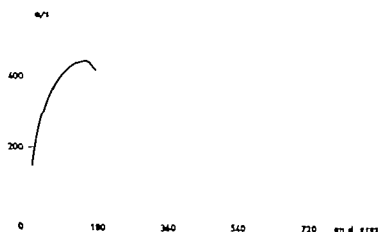


Fig. 2



Fig. 3

Résultats

A la suite de ces centrifugations il ne fut noté que de très faibles modifications du nystagmus : légère tendance à l'augmentation de l'amplitude contrastant avec une faible diminution de la durée, la fréquence demeurant inchangée.

Rotations itératives et prolongées autour de l'axe vertical du crâne

Nous avons utilisé un plateau métallique circulaire horizontal mû par un moteur électrique dont le mouvement était contrôlé par une minuterie électrique Telec

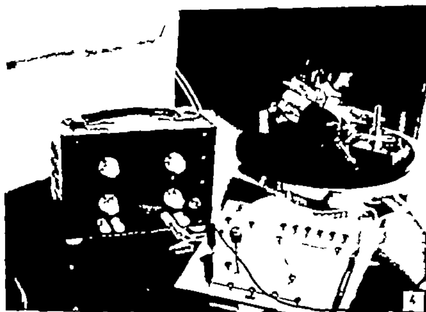


Fig. 4

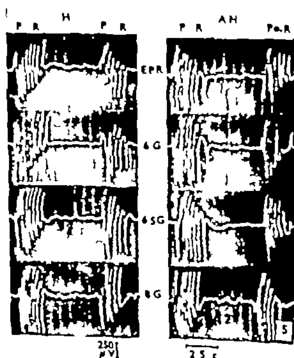


Fig. 5

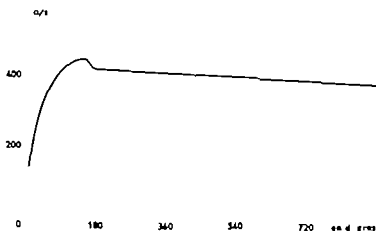


Fig 2





Fig 3

Résultats

A la suite de ces centrifugations il ne fut noté que de très faibles modifications du nystagmus légère tendance à l'augmentation de l'amplitude contrastant avec une faible diminution de la durée la fréquence demeurant inchangée

Rotations itératives et prolongées autour de l'axe vertical du crâne

Nous avons utilisé un plateau métallique circulaire horizontal mû par un moteur électrique dont le mouvement était contrôlé par une minuterie électrique Telec

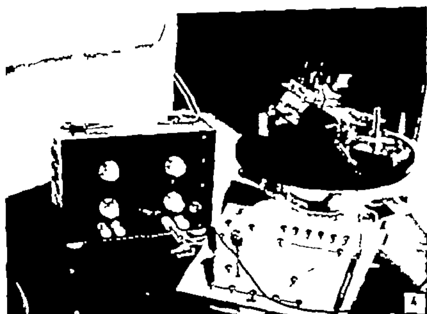


Fig. 4

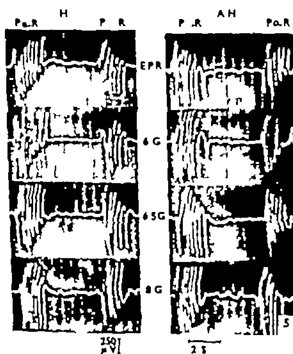


Fig. 5

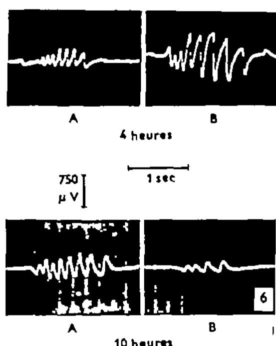


FIG 6

Le Lérot était placé et maintenu dans un flacon en plastique, lui même fixé horizontalement sur le plateau tournant de telle sorte que l axe de rotation passe par le centre du crane

— 2 ouvertures pratiquées dans le flacon au niveau des yeux permettaient la mise en place des électrodes crochets précédemment décrites

Cette deuxième expérience s est déroulée en 3 temps

1) *Epreuves de référence*

— Les électrodes étaient reliées à l enregistreur Visiograph Alvar

— La minuterie était réglée pour obtenir une rotation de 1 tour en 2 secondes 8/10 antihoraire

— Le nystagmus per rotatoire était enregistré et avait les valeurs suivantes

Amplitude	450 µV
Durée	1 15 sec
Fréquence	7 70 p. sec

2) *Stimulations prolongées*

Les électrodes étaient débranchées Le délai de la minuterie était alors réglé de telle sorte que l on obtienne une rotation de 10 tours en 7 secondes représentant une période d accélération d une seconde (2 tours) et une période de décélération de 6 secondes (8 tours)

Cette séquence se répétait automatiquement apres une période de repos de 4 secondes Des stimulations de longue durée furent faites 3 à 4 heures et 10 heures. Des enregistrements du nystagmus au cours de stimulations d épreuve étaient effectuées toutes les heures

Résultats

1) *Après 3 à 4 heures de rotation itérative* on a constaté généralement a) une légère augmentation de la durée et une diminution de la fréquence b) quant à l amplitude elle était variable tantôt augmentée tantôt diminuée.

2) *Après 10 heures de rotation itérative* on a constaté des variations beaucoup plus importantes avec des diminutions portant sur a) l amplitude (40%) b) la fréquence (50%) et c) la durée (30%)

3) *Récupération*

Des épreuves de contrôle effectuées les jours suivants ont montré une récupération progressive concernant aussi bien l amplitude et la durée que la fréquence jusqu à près de 80% de leur valeur initiale

Conclusions

Les résultats très différents de ces deux types d expérience soulignent que

— dans le cas de stimulations par centrifugation et dans les limites de cette expérience on ne constate pas de modification importante du nystagmus

— alors que des rotations prolongées autour de l axe même du crâne engendrent des modifications importantes et durables du nystagmus pour l origine desquelles nous avons évoqué une fatigue de l'organe périphérique

SUMMARY

A study of lectronystagmographic records following kinetic aggressions was don on dormice The animals were first submitted t testing rotatory stimulations, allowing study of their ormal pre- and post-rotatory electronystagmogram. Th test stim lati ns were given gai after th animals had been submitted to (a) accelerations in a centrif ge (b) repeated and long rotations round the ertical axi f th skull in order to study th modifications of the electronystagmogram concerning the mplitude the durati n and the frequency of th responses.

Clinique ORL de Paris t Laboratoire de Biophysique t d'Expl rations Fonctionnelles ORL —
Pavillon Isambert Hôpital Lariboisière
2 rue Amb oise Paré
Paris — 10e — France

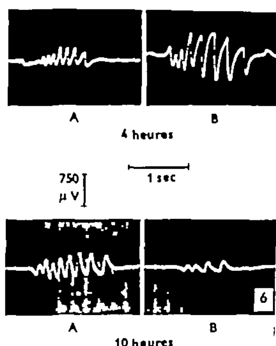


Fig. 6

Le Lérot était placé et maintenu dans un flacon en plastique lui même fixé horizontalement sur le plateau tournant de telle sorte que l'axe de rotation passe par le centre du crane.

— 2 ouvertures pratiquées dans le flacon au niveau des yeux permettaient la mise en place des électrodes crochets précédemment décrites.

Cette deuxième expérience s'est déroulée en 3 temps.

1) *Epreuves de référence*

— Les électrodes étaient reliées à l'enregistreur Visiograph Alvar.

— La minuterie était réglée pour obtenir une rotation de 1 tour en 2 secondes 8/10 antihoraire.

— Le nystagmus per rotatoire était enregistré et avait les valeurs suivantes :

Amplitude	450 μV
Durée	1,15 sec
Fréquence	7,70 p. sec

2) *Stimulations prolongées*

Les électrodes étaient débranchées. Le délai de la minuterie était alors réglé de telle sorte que l'on obtienne une rotation de 10 tours en 7 secondes, représentant une période d'accélération d'une seconde (2 tours) et une période de décélération de 6 secondes (8 tours).

Cette séquence se répétait automatiquement après une période de repos de 4 secondes. Des stimulations de longue durée furent faites : 3 à 4 heures et 10 heures. Des enregistrements du nystagmus au cours de stimulations d'épreuve étaient effectuées toutes les heures.



Abb. 1 Das im Selbstba hergestellt Opt kinoskop mit Schwenkmotor eines Tischventilators (Ventil torflügel entfernt) zur Beobachtung des optokinetischen Nystagm nächster Nähe Es kann unter erschiedenen schnell zu ändernden Bedingungen der Reizmuster der Geschwindigkeit, ob Brille, mit Bart lsbrille, mit Leuchtbrill u s.m. beobachtet und gefilmt werden.

Die Geschwindigkeit der ersten optokinetischen Nystagmusphase hat nun zwar bisher keine klinische Bedeutung Wissenschaftlich ist sie jedoch von Interesse

1) für die präzise Abgrenzung des Nystagmus und

2) für die Einreihung des optokinetischen Nystagmus in den Komplex formal und funktionell gleichartiger Nystagmusvorgänge anderer Genese (Labyrinth und Halsreflexe)

Bei Untersuchungen des optokinetischen Nystagmus mit einem ein fachen, im „do-it yourself" Verfahren hergestellten Gerät habe ich überwiegend langsame Primärphasen gesehen und daraufhin in einer Versuchsreihe bei 20 meist jugendlichen Normalpersonen feststellen können, dass unter den sogleich zu beschreibenden Bedingungen (s Abb 1 und 2) *re gelma sig* die Primärphase des optokinetischen Nystagmus eine langsame Augenbewegung war Sie trat allerdings, wie das bei der an corticale Funk tionen gebundenen Optokinese nicht verwunderlich ist, ebenso wie der Nystagmu selbst mit nicht nur individuell sondern auch bei der gleichen Versuchsperson wechselnder Deutlichkeit auf Elektronystagmographisch wäre in Teil der vielfach nur sehr kurzdauernden langsamen Primärpha sen wahrsch inlich nicht erfassbar gewesen. Ein „erster grosser Ausschlag" I schn lle Primärbewegung liess sich niemals beobachten.

Ein regelmassige lektronystagmographische Registrierung wie sie im Hin blick uf den modernen Trend abegelegen hätte habe ich auch deswegen bewusst unterla sen weil diese einen in meiner Anordnung leicht sichtbaren Bewegungsvorga g der ffenen Augen zunächst in lnen mit Artefakten belaste- t lekt ischen Vorgang und dann noch einmal in den mechanischen Vorgang der Schreibhebel- oder Sch eibdüsenbewegung transformiert, also eine hier über flüssige Doppeltransformation darst llt.

Acta oto-laryngologica 63 222–228 (1967)

DIE GESCHWINDIGKEIT DER PRIMÄRPHASE DES OPTOKINETISCHEN NYSTAGMUS

Beobachtungen an einem Optokinoskop

H Frenzel
Göttingen Deutschland

Der optokinetische Nystagmus ist ebenso wie der vestibuläre Nystagmus eine aus langsamen und schnellen Phasen bestehende Einheit was u. a. aus der Existenz eines optokinetischen Nachnystagmus hervorgeht Zusätzlich gibt es schnelle Späh und Einstellbewegungen die aber nicht *zum eigentlichen Nystagmus* gehören Man sollte daher zwischen der Gesamtheit des optokinetischen Bewegungsvorganges und dem optokinetischen Nystagmus unterscheiden Die Primärphase des optokinetischen Nystagmus ist ebenso wie diejenige des vestibulären Nystagmus eine langsame Augenbewegung Ein einfaches, im Selbstbau leicht herstellbares Gerät das Optokinoskop ermöglicht es, den optokinetischen Nystagmus unter verschiedenen schnell zu ändernden Bedingungen aus nächster Nähe zu beobachten Beobachtet oder gefilmt wird das eine Auge hinter einem Fadengitter während das andere Auge auf das bewegte Reizmuster blickt

In der Literatur findet sich verschiedentlich die Angabe dass der optokinetische Nystagmus im Gegensatz zum vestibulären Nystagmus mit einer *schnellen Phase beginnt* Aso *(1953) (dortige Abb 3) und* Jung *(1953)* (dortige Abb 57 b–c) haben solche Gegenüberstellungen auch abgebildet Aso als ENG Kurven Jung als Schema Allerdings haben schon Jung & Mittermaier (1939) die von ihnen im ENG — zwar nicht immer aber meistens — beobachteten schnellen Primärphasen des optokinetischen Nystagmus auch als „Spähbewegung" bezeichnet Sie haben damit bereits einen optokinetischen Bewegungsvorgang vom eigentlichen optokinetischen Nystagmus unterschieden ohne freilich diesen Unterschied ausgesprochen zu haben Eine Spähbewegung' kann ja nicht zum eigentlichen optokinetischen Nystagmus gehören der ebenso wie der vestibuläre Nystagmus eine aus langsamen und schnellen Phasen in regelmässigem Wechsel zusammengesetzte *Einheit* darstellt

Die Existenz des optokinetischen Nachnystagmus (Ohm 1935 Mackensen *et al* 1959 1961 und 1962) spricht neben anderem gegen die alte Auffassung, dass der optokinetische Nystagmus aus 2 Phasen zusammengesetzt ist die im Gegensatz zum vestibulären Nystagmus voneinander unabhängig auftreten können und die als langsame Phasen Folgebewegungen als schnelle Phasen Einstellbewegungen sind



Abb. 1 Das im Selbstbau hergestellte Optokinoskop mit Schwenkmotor eines Tischventilators (Ventilatorflügel entfernt) zur Beobachtung des optokinetischen Nystagmus in nächster Nähe. Es kann unter verschiedenen schnell zu ändernden Bedingungen der Reizmuster der Geschwindigkeit, ohne Brille, mit Bartelsbrille, mit Leuchtbrille u. a. m. beobachtet und gefilmt werden.

Die Geschwindigkeit der ersten optokinetischen Nystagmusphase hat nun zwar bisher keine klinische Bedeutung. Wissenschaftlich ist sie jedoch von Interesse

1) für die präzise Abgrenzung des Nystagmus und

2) für die Einreihung des optokinetischen Nystagmus in den Komplex formal und funktionell gleichartiger Nystagmusvorgänge anderer Genese (Labyrinth und Halsreflexe)

Bei Untersuchungen des optokinetischen Nystagmus mit einem einfachen, im „do-it yourself" Verfahren hergestellten Gerät habe ich überwiegend langsame Primärphasen gesehen und daraufhin in einer Versuchsreihe bei 20 meist jugendlichen Normalpersonen feststellen können, dass unter den sogleich zu beschreibenden Bedingungen (s. Abb. 1 und 2) *regelmässig* die Primärphase des optokinetischen Nystagmus eine langsame Augenbewegung war Sie trat allerdings, wie das bei der an corticale Funktionen gebundenen Optokinese nicht verwunderlich ist, ebenso wie der Nystagmus selbst, mit nicht nur individuell, sondern auch bei der gleichen Versuchsperson wechselnder Deutlichkeit auf Elektronystagmographisch wäre ein Teil der vielfach nur sehr kurzdauernden langsamen Primärphasen wahrscheinlich nicht erfassbar gewesen. Ein „erster grosser Ausschlag" als schnelle Primärbewegung liess sich niemals beobachten.

Eine regelmässige elektronystagmographische Registrierung wie sie im Hinblick auf den modernen Trend nahegelegen hätte habe ich auch deswegen bewusst unterlassen, weil diese einen in meiner Anordnung leicht sichtbaren Bewegungsvorgang der offenen Augen zunächst in einen mit Artefakten belasteten elektrischen Vorgang und dann noch einmal in den mechanischen Vorgang der Schreibhebel- oder Schreibdüsenbewegung transformiert, also eine hier überflüssige Doppeltransformation darstellt.

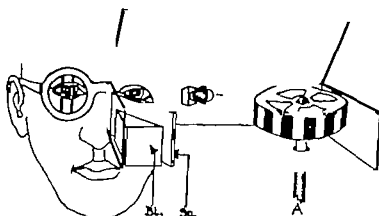


Abb 2 Einrichtung des Optokinoskop-kastens. Das linke Auge der Versuchsperson blickt über einen Spiegel (*Sp*) auf die Streifentrommel, die durch die Antriebsachse (A) — nötigenfalls unter Zwischenschaltung einer Zahnradubersetzung — gedreht werden kann. Der Spiegel ist an einem beweglichen Dreiecksblock (*Bl*) befestigt, so dass die Winkelstellung des Spiegels in gewissen Grenzen verstellbar ist. Das rechte Auge wird hinter einem Fadengitter beobachtet, nötigenfalls unter Benutzung eines kleinen Fernrohrs. Durch Verwendung eines längeren Kastens von etwa 40 cm Länge kann im anderen Kasten ndo ine zweite Einblicksöffnung für da rechte Auge hergestellt und unter Verwendung *eines zweiten Spiegels* mit dem rechten Auge *auf die Streifentrommel* geblickt und das linke Auge beobachtet werden

Das erwähnte Gerat, das man Optokinoskop nennen könnte besteht aus einem Kasten mit Klappdeckel (nach Art einer Zigarrenkiste) von etwa 25 × 12 × 6 cm Grosse dessen Einrichtung aus der Zeichnung der Abb 2 hervorgeht.

Die Streifentrommeln sind handelsübliche Plastik Filmspulen von etwa 9 cm Durchmesser Es lassen sich beliebige Streifen und sonstige Muster als etwa 29 cm lange 2–5 cm breite Papier oder dünne Kartonstreifen auf einfache Weise auf dem Reissbrett schnell herstellen und mit Tesaplast an den Filmspulen befestigen Für die hier mitgeteilten Versuche wurde ein Streifenmuster von 29 abwechselnd schwarzen und weissen Streifen von je 1 cm Breite verwendet. Die Drehgeschwindigkeit der Streifentrommel betrug 30 /sec, der Blickwinkel für die ganze Trommel 23 für den mittleren Hauptteil der sichtbaren Zirkumferenz 15 Die Achse A wurde durch den hin und herschwenkenden Motor eines handelsüblichen Tischventilators angetrieben dessen Ventilatorflügel entfernt waren Durch diesen Schwenkmotor können die Streifentrommeln in beiden Drehrichtungen automatisch abwechselnd mit jeweils gleicher Geschwindigkeit gedreht werden Die Pausen an den Umkehrpunkten sind aber dann nur kurz. Dadurch geraten die Drehungen leicht in den Bereich storender optokinetischer Nachnystagmen Durch einen von Hand zu bedienenden Kippschalter können daher die Drehungen entgegengesetzter Richtung auch mit beliebig langen Pausen vorgenommen werden Mittels einer an der Drehachse angebrachten Drehscheibe oder über eine einfache Kurbel konnen übrigens die Drehungen der Streifentrommeln auch von Hand ausgefuhrt werden

An diesem Gerät habe ich u a eine Patientin mit einer *linksseitigen* subtotalen Ophthalmoplegie bei erhaltener Sehkraft des linken Auges un

tersucht und den am gesunden Auge auftretenden Nystagmus gefilmt[1] (Demonstration eines gitterkinematographischen Filmstreifens als endlose Schleife, so dass die Primärphase des Nystagmus in ständiger Wiederholung genau beobachtet werden kann.) Die Filmaufnahme ist darüber hinaus noch deshalb von Interesse weil am linken Auge der Patientin nur noch eine ganz geringe Adduktion aber keine Abduktion mehr moglich war und trotzdem der optokinetische Rechtsnystagmus mit einer ausgiebigen langsamen Phase nach links begann und im Schlagfeld der langsamen Phase schlug. Es genügte also, wie das seit langem bekannt ist das Wandern eines Reizmusters auf der Netzhaut des nach links unbeweglichen Auges, um am anderen Auge einen ausgiebigen optokinetischen Nystagmus zu erzeugen.

Im Anschluss an den primären Rechtsnystagmus zeigt der Film nun wiederum mit einer langsamen Phase beginnend den optokinetischen Linksnystagmus nach entgegengerichteter Drehung der Streifentrommel Dieser Linksnystagmus ist aber wesentlich schwächer Die kurze langsame Primärphase hätte sich mit der konventionellen Elektronystagmographie sicherlich nicht darstellen lassen Allenfalls wäre das durch die Photo-Elektronystagmographie möglich gewesen.

Die erschieden Intensität des Rechts- und Linksnystagmus im Film soll die erwähnt n Unterschied der Deutlichk it und die Ueberlegenheit der Beobachtung übe das ENG für den vorliegenden Zweck demo strieren. Der starke Intensitätsunterschied zwischen dem Rechtsnystagmus, bei dem das linke Auge unbewegt blieb und dem schwachen Linksnystagmus, der die Restadduktion des linken Auges usnutzen k onnte kann darauf beruhen, dass der sich an den Rechtsnystagmus fur di Filmaufnahme *s fort* anschliessend Linksnystagmus durch in n zunächst ebenfalls als Rechtsnystagmus auftretenden Nachnystagmus gedampft wurd

Auf Grund dieser Befunde sollte in Zukunft vermieden werden den optokinetischen Nystagmus dem formal und funktionell identischen vestibulären Nystagmus dadurch gegenüberzustellen und sozusagen einen Gegensatz zwischen beiden zu konstruieren dass der optokinetische eine schnelle und der vestibuläre eine langsame Primärphase habe Es sollte vielmehr zwischen der *Ges mtheit ines optokinetischen Bewegungsvorganges* der Augen und dem eigentlichen *optokinetischen Nystagmus* unterschieden werden.

Dann, wenn z. B unter bestimmten Bedingungen der optokinetische Bewegungsvorgang mit iner schnellen Augenbewegung, dem „ersten grossen Ausschlag" beginnt, handelt es i h um eine nicht zum eigentlichen Nystagmus g hörende „Späh oder Einstellbewegung" deren Natur ob extrafoveal reflektorisch oder cortical pseudoreflektorisch noch der endgültigen Klärung bedarf und deren Auftreten u. a. von der Ausgangsblickrichtung abhängig i t (Mackensen 1956) Der eigentliche optokinetische Nystagmus

[1] Für di Bedienung des Filmapparates habe ich Herrn Dr Grahmann zu danken.

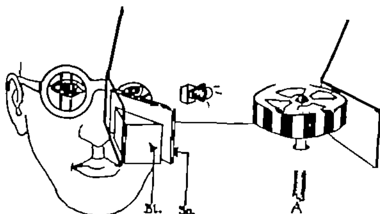


Abb. 2 Einrichtung des Optokinoskop-Kastens. Das linke Auge der Versuchsperson blickt *über einen Spiegel (Sp) auf die Streifentrommel*, die durch die Antriebsachse (*A*) — nötigenfalls unter Zwischenschaltung iner Zahnradübersetzung — gedreht werden kann. Der Spieg l ist an in m beweglichen Dreiecksblock (*Bl*) befestigt, so dass die Winkelstellung des Spieg ls in gewissen Grenzen rst llbar ist Das rechte Auge wird hinter inem Fadengitter beobachtet, nötigenfalls unter B nutzu g ines kleinen Fernrohrs. Durch V rwendung eines längeren Ka tens von twa 40 cm Länge kann am anderen Kasten nd eine zweite Einblicksöffnung für das rechte Auge hergestellt und unter Verwendung ein s zweiten Spieg ls mit d m rechten Auge auf di Streifentrommel geblickt und das linke Auge beoba htet w rden

Das erwähnte Gerät das man Optokinoskop nennen könnte besteht aus einem Kasten mit Klappdeckel (nach Art einer Zigarrenkiste) von etwa 25 × 12 × 6 cm Grösse dessen Einrichtung aus der Zeichnung der Abb 2 hervorgeht.

Die Streifentrommeln sind handelsübliche Plastik Filmspulen von etwa 9 cm Durchmesser Es lassen sich beliebige Streifen und sonstige Muster als etwa 29 cm lange 2–5 cm breite Papier oder dünne Kartonstreifen auf einfache Weise auf dem Reissbrett schnell herstellen und mit Tesaplast an den Filmspulen befestigen Für die hier mitgeteilten Versuche wurde ein Streifenmuster von 29 abwechselnd schwarzen und weissen Streifen von je 1 cm Breite verwendet. Die Drehgeschwindigkeit der Streifentrommel betrug 30 /sec der Blickwinkel für die ganze Trommel 23 für den mittleren Hauptteil der sichtbaren Zirkumferenz 15 Die Achse A wurde durch den hin und herschwenkenden Motor eines handelsüblichen Tischventilators angetrieben dessen Ventilatorflügel entfernt waren Durch diesen Schwenkmotor können die Streifentrommeln in beiden Drehrichtungen automatisch abwechselnd mit jeweils gleicher Geschwindigkeit gedreht werden Die Pausen an den Umkehrpunkten sind aber dann nur kurz Dadurch geraten die Drehungen leicht in den Bereich störender optokinetischer Nachnystagmen Durch einen von Hand zu bedienenden Kippschalter können daher die Drehungen entgegengesetzter Richtung auch mit beliebig lan gen Pausen vorgenommen werden Mittels einer an der Drehachse angebrachten Drehscheibe oder über eine einfache Kurbel können übrigens die Drehungen der Streifentrommeln auch von Hand ausgeführt werden

An *diesem Gerät* habe ich u a eine Patientin mit einer linksseitigen subtotalen Ophthalmoplegie bei erhaltener Sehkraft des linken Auges un

tersucht und den am gesunden Auge auftretenden Nystagmus gefilmt[1] (Demonstration eines gitterkinematographischen Filmstreifens als endlose Schleife, so dass die Primärphase des Nystagmus in ständiger Wiederholung genau beobachtet werden kann.) Die Filmaufnahme ist darüber hinaus noch deshalb von Interesse, weil am linken Auge der Patientin nur noch eine ganz geringe Adduktion aber keine Abduktion mehr möglich war und trotzdem der optokinetische Rechtsnystagmus mit einer ausgiebigen langsamen Phase nach links begann und im Schlagfeld der langsamen Phase schlug. Es genügte also, wie das seit langem bekannt ist, das Wandern eines Reizmusters auf der Netzhaut des nach links unbeweglichen Auges, um am anderen Auge einen ausgiebigen optokinetischen Nystagmus zu erzeugen.

Im Anschluss an den primären Rechtsnystagmus zeigt der Film nun wiederum mit einer langsamen Phase beginnend den optokinetischen Linksnystagmus nach entgegengerichteter Drehung der Streifentrommel. Dieser Linksnystagmus ist aber wesentlich schwächer. Die kurze langsame Primärphase hätte sich mit der konventionellen Elektronystagmographie sicherlich nicht darstellen lassen. Allenfalls wäre das durch die Photo-Elektronystagmographie möglich gewesen.

Die verschiedene Intensität des Rechts- und Linksnystagmus im Film soll die erwähnten Unterschied der Deutlichkeit und die Ueberlegenheit der Beobachtung über das ENG für den vorliegenden Zweck demonstrieren. Der starke Intensitätsunterschied zwischen dem Rechtsnystagmus, bei dem das linke Auge unbewegt blieb und dem schwachen Linksnystagmus, der die Restadduktion des linken Auges ausnutzen konnte, kann darauf beruhen, dass der sich an den Rechtsnystagmus für die Filmaufnahme sofort anschliessend Linksnystagmus durch einen zunächst ebenfalls als Rechtsnystagmus auftretenden Nachnystagmus gedämpft wurde.

Auf Grund dieser Befunde sollte in Zukunft vermieden werden, den optokinetischen Nystagmus dem formal und funktionell identischen vestibulären Nystagmus dadurch gegenüberzustellen und sozusagen einen Gegensatz zwischen beiden zu konstruieren, dass der optokinetische eine schnelle und der vestibuläre eine langsame Primärphase habe. Es sollte vielmehr zwischen der *Gesamtheit eines optokinetischen Bewegungsvorganges* der Augen und dem eigentlichen *optokinetischen Nystagmus* unterschieden werden.

Denn wenn z. B. unter bestimmten Bedingungen der optokinetische Bewegungsvorgang mit einer schnellen Augenbewegung, dem „ersten grossen Ausschlag" beginnt, handelt es sich um eine nicht zum eigentlichen Nystagmus gehörende „Spähbewegung oder Einstellbewegung", deren Natur ob extrafoveal reflektorisch oder cortical-pseudoreflektorisch, noch der endgültigen Klärung bedarf und deren Auftreten u. a. von der Ausgangsblickrichtung abhängig ist (Mackensen, 1966). Der eigentliche optokinetische Nystagmus

[1] Für die Bedienung des Filmapparates habe ich Herrn Dr. Grohmann zu danken.

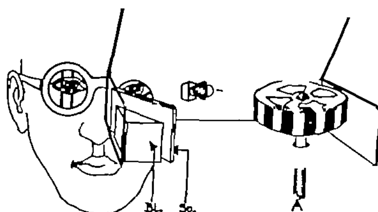


ABB. 2 Einrichtung des Optokinoskop-Kastens Das linke Auge der Versuchsperson blickt über einen Spiegel (*Sp*) auf die Streifentrommel, die durch die Antriebsachse (A) — nötigenfalls unter Zwischenschaltung einer Zahnradübersetzung — gedreht werden kann. Der Spiegel ist an einem beweglichen Dreiecksblock (*Bl*) befestigt, so dass die Winkelstellung des Spiegels in gewissen Grenzen verstellbar ist Das rechte Auge wird hinter einem Fadengitter beobachtet, nötigenfalls unter Benutzung eines kleinen Fernrohrs. Durch Verwendung eines längeren Kastens von etwa 40 cm Länge kann am anderen Kastenende eine zweite Einblicksöffnung für das rechte Auge hergestellt und unter Verwendung eines zweiten Spiegels mit dem rechten Auge auf die Streifentrommel geblickt und das linke Auge beobachtet werden

Das erwähnte Gerät das man Optokinoskop nennen konnte besteht aus einem Kasten mit Klappdeckel (nach Art einer Zigarrenkiste) von etwa 25 × 12 × 6 cm Grösse dessen Einrichtung aus der Zeichnung der Abb. 2 hervorgeht

Die Streifentrommeln sind handelsübliche Plastik Filmspulen von etwa 9 cm Durchmesser Es lassen sich beliebige Streifen und sonstige Muster als etwa 29 cm lange 2–5 cm breite Papier oder dünne Kartonstreifen auf einfache Weise auf dem Reissbrett schnell herstellen und mit Tesaplast an den Filmspulen befestigen Für die hier mitgeteilten Versuche wurde ein Streifenmuster von 29 abwechselnd schwarzen und weissen Streifen von je 1 cm Breite verwendet Die Drehgeschwindigkeit der Streifentrommel betrug 30 /sec, der Blickwinkel für die ganze Trommel 23 für den mittleren Hauptteil der sichtbaren Zirkumferenz 15 Die Achse A wurde durch den hin und herschwenkenden Motor eines handelsüblichen Tischventilators angetrieben dessen Ventilatorflügel entfernt waren Durch diesen Schwenkmotor können die Streifentrommeln in beiden Drehrichtungen automatisch abwechselnd mit jeweils gleicher Geschwindigkeit gedreht werden Die Pausen an den Umkehrpunkten sind aber dann nur kurz Dadurch geraten die Drehungen leicht in den Bereich störender optokinetischer Nachnystagmen Durch einen von Hand zu bedienenden Kippschalter können daher die Drehungen entgegengesetzter Richtung auch mit beliebig langen Pausen vorgenommen werden Mittels einer an der Drehachse angebrachten Drehscheibe oder über eine einfache Kurbel können übrigens die Drehungen der Streifentrommeln auch von Hand ausgeführt werden

An diesem Gerat habe ich u a eine Patientin mit einer linksseitigen subtotalen Ophthalmoplegie bei erhaltener Sehkraft des linken Auges un

nystagmu post-optocinétique prouve ce fait. Il comporte en plus, des mouvement rapides de nature l uelle (Späh und Einstellbewegungen) qui sont distincts du nystagmu proprement dit. C'est pourquoi en dehors de tout autre on doit distinguer la totalité des mouvements optocinétiques du nystagmus ptocinétique La phase initiale du nystagmus est comm celle du nystagmus vestibulaire un mouvement lent des yeux. L'Opt kinoskop un appareil très simple de fabrication facile perm t d observer le nystagmu ptocinétique à très court distance dans des conditions susceptibles d être rapidement modifiées. Ainsi a-t-on la possibilité d observer ou de filmer l un des deux yeu derrière un treillage à fil minces, tandi que l' utre regarde les mou ements du tambour à stries.

LITERATUR

Aso, J 1953 Analytic observ tion the labyrinthine Nyst gm by lectronystag mography Th relatio f the rotational ystagm with the l l *Niigata Uni School of Med. A l Med Biol l* 275

J a, R 1953 Nystagmographie. Zur Physiologi nd P thologie des optisch-vestibu lären Systems beim Menschen *Hdb d. I n. Med* 4t A flag V 1 1325 Berli Göttingen-H idelberg, Spri ger Verl g

J ng, R und Mittermaier, R., 1939 Z objekt en Registrierung nd Analyse er schiedener Nyst gm formen Vestibulärer ptokinetischer nd pontaner Nystag mus i ihren Wechselbez hungen A h. *Ohr Nas. K hlk. pfheilk 146* 410

M ckensen, G., 1958 Z Theorie des optokinetischen Nystagm s. *M nat blätt f A genhe lkund 132*, 769

— 1960 Briefliche M tt il g.

Mackensen *t al* 1960 U tersuchungen zu Physiologie des ptokinetischen Nach nystagmus. *G aefes A h Ophthal 160* 497

— 1961 *Arch. Ophthal 163* 170.

— 1962 *A ch Ophthal 163* 60

Macke sen, G. und Sch ... J 1960 D Geschwindigk it der raschen Phase des optokinetischen N st gmus. Ebenda, *162* 400

Ohm, Pm., 1935 Der optokinet sche Nyst gmus nter normalen Bedi gunge *Disse ta- t on K l*

H l h l weg 71
34 Göttingen De tschland

DISCUSSION

C F Cre à M Fre zel A l d de l'enregistrement ENG en courant cont u et l'occasion des comparaison entre le ystagmu par stimulation pendulaire et optocinét que je peu co firmer l intéressant bserv ti n ll ique du prof Fre zel. En eff t on yon débuter le ystagmu optocinétique par un *onse l nt* condition qu le globe oculaire soit en posit on d repos d le regard d rect

J D Hood I co gratulat Mr Frenzel his legant experiments. We too have been nterested the in tial ph se f ptoki eti ystagmus. In our l vestigation th subject sat l total da knes insid a large opt kinetic drum revolving t 20 per sec The interior of the drum w s illuminated from time to time

kann damit in funktionell und formal gleichartige normale Nystagmen anderer Genese zwanglos eingereiht werden.

Der Sinn des normalen Nystagmus, dessen physiologische Wichtigkeit aus seiner *Dreifach-Sicherung* (Auge, Labyrinth, Halsreflexe) hervorgeht, ist die Fixation bewegter Objekte. Er hat die Aufgabe, die scheinbar oder tatsächlich bewegte Umgebung nach Art einer Kinoaufnahme in Einzelbilder zu zerlegen, um etwa im Falle langsamer Eigendrehungen die Umgebung als stillstehend wahrzunehmen oder im Falle einer tatsächlich bewegten Umgebung scharfe Teilbilder zu erhalten.

In Abhängigkeit von den jeweils vorliegenden Bedingungen treten zusätzlich schnelle Augenbewegungen auf, die im Extremfalle, nämlich beim schnellen Anvisieren eines seitlichen Zieles, den Drehnystagmus und den optokinetischen Nystagmus vollständig auslöschen und die Augen — unter einem kurzdauernden Lidschluss — über ihre Primärstellung hinaus dem Ziel entgegenschleudern.

Zum Schluss noch zwei Abbildungen aus der Literatur, in denen als Nebenbefund die Primärphase optokinetischer Nystagmen registriert wurde, die als langsame Augenbewegung sehr deutlich erkennbar ist.

Die erste zeigt die Zusammenstellung aller 11 Kurvenanfänge des normalen *optokinetischen Nystagmus, die Ph. Ohm jun. (1935) mit der Fadenhebel-Nystagmographie* seines Vaters J. Ohm aufgezeichnet und abgebildet hat. Mit nur einer Ausnahme sind langsame Primärphasen vorhanden.

Ferner wird im IWF Film[2] von Mackensen (Tübingen) der Beginn eines optokinetischen Nystagmus im ENG dargestellt, der ebenfalls mit aller Deutlichkeit die langsame Primärphase zeigt.

SUMMARY

The optokinetic nystagmus, like the vestibular nystagmus, is an entity consisting of slow and fast phases. The existence of optokinetic after-nystagmus as well as other features, support this thesis. Furthermore, there are rapid searching and adjusting movements, which are not components of true nystagmus. For this reason it is necessary to differentiate clearly between optokinetic eye movements and true optokinetic nystagmus. Its primary phase is like the one of vestibular nystagmus a slow movement of the eyeball. The Optokinoskop, a simple self-constructable instrument, makes it possible to observe the optokinetic nystagmus from a short distance under quickly alterable conditions. One observes (or films) one eye behind a thread-grate, while the other looks by means of a mirror at the moved irritation-pattern.

RÉSUMÉ

Le nystagmus optocinétique est une entité comme le nystagmus vestibulaire; il est constitué de deux phases, l'une lente, l'autre rapide. L'existence d'un

² Lehrfilm des Instituts für den wissenschaftlichen Film in Göttingen über die Elektronystagmographie des optokinetischen Nystagmus.

nystagmus post-optocinétique prouve ce fait. Il comporte en plus, des mouvements rapides de nature visuelle (Späh- und Einstellbewegungen) qui sont distincts du nystagm proprement dit. C'est pourquoi en d hors de tout utre on doit distinguer la t talité des mouvements optocinétiques du nystagmus optocinétique. La phase initiale du nystagmus est comme celle du nystagmus vestibulaire un mouvement lent des yeux. L'Optokinoskop, un pparell très simple de fabrication facile permet d observer le nystagmus optocinétique à très courte distance dans des condition sceptibles d être rapidement modifiées. Ainsi a-t-on la possibilité d observer ou de filmer l un des deux yeux derrière un treillage à fil minces, ta dis que l' utre regarde les mouvement du tam boo à stries.

LITERATUR

Aso, J 1953 Analytic bserv tions on th labyrinthine Nystagmus by lectronystagmography The relatio of the rotational ystagmus with the ision. *Nippon Univ School J Med Acta Med Biol 1* 225

J n, R 1953 Nystagmographie. Zur Physiologi nd P thologie des optisch-vestibulären Systems beim Menschen. *Hdb d Inn Med* 4te A flage, V 1 1325 Berlin-Göttingen-Heidelberg, Springer Verlag.

J ng, R nd Mittermaier, R., 1939 Zu objekti en Regi trierung nd Analyse schiedene Nystagm sformen Vestibulärer optokinetische und po taner Nystag mus in ihren Wechselbezieh ngen. *Arch Ohr Nas K hlk pfheilk 146* 410

Mackensen, G., 1958 Z Theorie des opt kinetische Nystagm *Monatsblätter f Augenh lk d 133* 769

— 1966 Briefliche M tt lung

Mackensen t al 1959 U tersuchung zur Physiologi des optokinetischen Nachystagm s. *Graefes. Arch. Ophthal 160* 497

— 1961 *Arch Ophthal 163* 170

— 1962 *Arch. Ophthal 165*, 60

Mackensen, G. nd Schumacher, J 1960 Die Geschwindigkeit der raschen Phase des optokinetische Nystagmus. Ebenda, *162*, 400

Ohm, Pu 1935 Der opt kinetische Nyst gmus ter normalen Bedi gu gen *Dissertation K l*

Heinholzweg 74
34 Göttingen Deutschland

DISCUSSION

C F Greiner à Mr Frenzel A l' ld de l enregistrement ENG en courant contin et l'occa on des comparaisons entre le nystagmus par stimulation pendulaire et ptoc nét que j peu confirmer l'intéressa t observ tion clinique d prof Frenzel. En ff t, nou voyon débuter le nystagmus optocinétiqu pa n *secousse lent* à condit on que le globe oculaire soit en position de repos da le regard d rect

J D Hood I co gratulat M Frenzel hi legant xperiments. W too have been i terested in the i tial ph se of pt kineti ystagmus. In our investiga t on the subject sat in total d kness in id large opt ki eti drum revolving t 20° per sec The interior f the drum was illuminated from time to time

kann damit in funktionell und formal gleichartige normale Nystagmen anderer Genese zwanglos eingereiht werden

Der Sinn des normalen Nystagmus dessen physiologische Wichtigkeit aus seiner *Dreifach-Sicherung* (Auge Labyrinth Halsreflexe) hervorgeht, ist die Fixation bewegter Objekte Er hat die Aufgabe die scheinbar oder tatsächlich bewegte Umgebung nach Art einer Kinoaufnahme in Einzelbilder zu zerlegen, um etwa im Falle langsamer Eigendrehungen die Umgebung als stillstehend wahrzunehmen oder im Falle einer tatsächlich bewegten Umgebung scharfe Teilbilder zu erhalten

In Abhängigkeit von den jeweils vorliegenden Bedingungen treten zusätzlich schnelle Augenbewegungen auf die im Extremfalle nämlich beim schnellen Anvisieren eines seitlichen Zieles, den Drehnystagmus und den optokinetischen Nystagmus vollständig auslöschen und die Augen — unter einem kurzdauernden Lidschluss — über ihre Primärstellung hinaus dem Ziel entgegenschleudern

Zum Schluss noch zwei Abbildungen aus der Literatur in denen als Nebenbefund die Primärphase optokinetischer Nystagmen registriert wurde, die als langsame Augenbewegung sehr deutlich erkennbar ist.

Die erste zeigt die Zusammenstellung aller 11 Kurvenanfänge des normalen optokinetischen Nystagmus die I h Ohm jun (1935) mit der Fadenhebel-Nystagmographie seines Vaters J Ohm aufgezeichnet und abgebildet hat. Mit nur einer Ausnahme sind langsame Primärphasen vorhanden

Ferner wird im IWF Film[2] von Mackensen (Tübingen) der Beginn eines optokinetischen Nystagmus im ENG dargestellt, der ebenfalls mit aller Deutlichkeit die langsame Primärphase zeigt

SUMMARY

The optokinetic nystagmus, like the vestibular nystagmus, is an entity consisting of slow and fast phases. The existence of optokinetic after nystagmus as well as other features, support this thesis Furthermore there are rapid searching and adjusting movements, which are not components of true nystagmus. For this reason it is necessary to differentiate clearly between optokinetic eye movements and true optokinetic nystagmus Its primary phase is like the one of vestibular nystagmus, a slow movement of the eyeball The "Optokinoskop a simple self-constructable instrument makes it possible to observe the optokinetic nystagmus from a short distance under quickly alterable conditions One observes (or films) one eye behind a thread-grate, while the other looks by means of a mirror at the moved irritation pattern

RESUME

Le nystagmus optocinétique est une entité comme le nystagmus vestibulaire Il est constitué de deux phases, l une lente, l autre rapide L existence d un

Lehrfilm des Instituts für d n wi nach ftli h n Film in Götti ge über di El k tronystagmographie des opt kin tisch n Nystagmu

nystagmu post-optocinétique prouve ce fait. Il comporte en plus, des mouvement rapides d nature visuelle (Späh und Einstellbewegungen) qui sont distincts du nystagmus proprement dit. C'est pourquoi en dehors de tout autre on doit distinguer la totalité des mouvements optocinétiques du nystagmus optocinétique. La phase initiale d nystagmus est comme celle du nyst gmus estibulaire un mouvement lent des yeux. L'Opt kinoskop un pparell très simple de fabrication f cil permet d observer le nystagmus ptocinétiqu à très courte distance dan des conditions susceptibles d être rapidement modifiées. Ainsi 4-o la pos ibilité d bserver ou d filmer l'un des deu yeux derrièr un treillage à fil minces, tandi que l' utre regard les mouvem nts du tambour à stries.

LITERATUR

Aso, J 1953 Analytic bserv tion on the l byrinthine Nystagmus by lectronystagmography The rel tion f the rotational stagmus with the ision. *Nigata Univ School f M d. Act Med Biol 1* 295.

J ng, R., 1953 Nyst gmographi Zu Physiologie und P thologie des ptisch-vestibulären Systems beim Menschen. *Hdb d I Med* 4t Auflag *V 1* 1325 Berlin-Göttingen-H id lberg. Spri ger Verlag.

J ng, R. nd Mittermaier, R., 1939 Zur obj kti en Registrierung nd Analyse verschiedener Nystagmusformen Vestibulärer ptokinetischer nd spontaner Nystagmus i ihren Wechselbezieh gen. *Arch. Oh Nas. K hlk pfheilk.*, *146* 410

Mackensen, G., 1958 Z Theori des opt kinetischen Nystagm s. *Monatsblätter f Augenheilkunde* 132 769

— 1966 Briefliche Mittei g.

Mackensen *et al* 1959 U tersuch ngen zu Physiologi des ptokinetischen Nachnystagmus. *Graefes Arch Ophthal* 160 497

— 1961 *Arch Ophthal 163*, 170.

— 1962 *Arch. Ophthal 165*, 60

Mack nsen, G nd Sch n cker, J 1960 Die Gesch indigkeit der raschen Phase des opt kinetischen Nyst gmus. Ebenda, 162, 400

Ohm, Pa., 1935 Der optokinetische N st gmus nter norm len Bedingungen *Dissertation K l*

Heinholzweg 74
34 Göttingen Deutschland

DISCUSSION

C F Crel à M Frenzel A l' ide d l enregistrement ENG en courant cont nu t l'occas ion des comparaiso entre l nystagmus par stimulation pendula re et ptoc net qu je peu confirmer l téressante observation clinique d prof Frenzel. En ff t, on voyon débuter le nystagmu ptocinétique par n sec nus *lent* à condition que le globe oculaire soit en position d repos du le regard d rect

J D Hood I congratulat M Frenzel on his legant experiments. We too have been terested th n tial phase of optokinetic nyst gmus. In our in estigation the subject sat in total darkness insid large opt kinetic drum revolving t 30 per sec The i terior f th drum was illuminated from time to tim

kann damit in funktionell und formal gleichartige normale Nystagmen anderer Genese zwanglos eingereiht werden

Der Sinn des normalen Nystagmus, dessen physiologische Wichtigkeit aus seiner *Dreifach-Sicherung* (Auge Labyrinth Halsreflexe) hervorgeht ist die Fixation bewegter Objekte Er hat die Aufgabe die scheinbar oder tatsächlich bewegte Umgebung nach Art einer Kinoaufnahme in Einzelbilder zu zerlegen, um etwa im Falle langsamer Eigendrehungen die Umgebung als stillstehend wahrzunehmen oder im Falle einer tatsächlich bewegten Umgebung scharfe Teilbilder zu erhalten

In Abhängigkeit von den jeweils vorliegenden Bedingungen treten zusätzlich schnelle Augenbewegungen auf die im Extremfalle nämlich beim schnellen An visieren eines seitlichen Zieles, den Drehnystagmus und den optokinetischen Nystagmus vollständig auslöschen und die Augen — unter einem kurzdauernden Lidschluss — über ihre Primärstellung hinaus dem Ziel entgegenschleudern.

Zum Schluss noch zwei Abbildungen aus der Literatur in denen als Nebenbefund die Primärphase optokinetischer Nystagmen registriert wurde die als langsame Augenbewegung sehr deutlich erkennbar ist

Die erste zeigt die Zusammenstellung aller 11 Kurvenanfänge des normalen optokinetischen Nystagmus, die Ph Ohm jun (1935) mit der Fadenhebel Nystagmographie seines Vaters J Ohm aufgezeichnet und abgebildet hat. Mit nur einer Ausnahme sind langsame Primärphasen vorhanden

Ferner wird im IWF Film[1] von Mackensen (Tübingen) der Beginn eines optokinetischen Nystagmus im ENG dargestellt der ebenfalls mit aller Deutlichkeit die langsame Primärphase zeigt

SUMMARY

The optokinetic nystagmus, like the vestibular nystagmus is an entity con sisting of slow and fast phases The existence of optokinetic after-nystagmus as well as other features support this thesis. Furthermore there are rapid search ing and adjusting movements, which are not components of true nystagmus. For this reason it is necessary to differentiate clearly between optokinetic eye movements and true optokinetic nystagmus. Its primary phase is like the one of vestibular nystagmus a slow movement of the eyeball. The "Optokinoskop a simple self-constructable instrument makes it possible to observe the optokinetic nystagmus from a short distance under quickly alterable conditions. One observes (or films) one eye behind a thread-grate while the other looks by means of a mirror at the moved irritation pattern

RESUME

Le nystagmus optocinétique est une entité comme le nystagmus vestibulaire Il est constitué de deux phases l une lente l autre rapide L existence d un

[1] Lehrfilm des Instituts fü d n wi senschaftlich Film n Göttingen über di Elek tronystagmographi des *pt kin t sch n Ny tagmus*

DIE TONSILLE ALS LYMPHOZYTÄRES ORGAN

A. Meyer zum Gottesberge und E. Koburg
Düsseldorf, Deutschland

Cytokinetische Untersuchungen an der Tonsille zeigen, dass die Lymphozyten in den Follikeln („Keimzentren") gebildet werden, von hier als immunologisch kompetente Zellen in das Kryptenepithel wandern, dort oder in dessen Nähe mit Antigenen in Kontakt kommen und offenbar in das interfollikuläre lymphatische Grundgewebe zurückwandern. Als immunologische „Gedächtniszellen" (Burnet) sind sie nun imstande, die Funktionen der immunologischen Abwehr und Selbstkontrolle zu erfüllen.

In den letzten Jahren haben neue immunbiologische Erkenntnisse unser Wissen ausserordentlich bereichert. Als Grundprinzip der Immunbiologie kann man die Antigen-Antikörperreaktionen, die zur Erhaltung der biologischen Spezifität des Individuums dienen, bezeichnen. Mit diesen Immunisierungsvorgängen ist vorzugsweise das lymphozytäre System betraut, zu dem neben der weissen Pulpa der Milz, dem Thymus, den Lymphknoten usw. die Tonsillen zu zählen sind. Wer sich mit der Physiologie der Tonsillen beschäftigen will, kann an diesen Erkenntnissen nicht vorübergehen. Die Frage nach der Funktion der Tonsillen ist vorwiegend ein Problem der Immunbiologie und kann nur im Zusammenhang mit der allgemeinen Funktion des lymphozytären Systems betrachtet werden.

Es gilt heute als erwiesen, dass die kleinen Lymphozyten Träger der zellständigen Antikörper sind, während die humoralen Antikörper von den Plasmazellen gebildet werden, die ihrerseits Abkömmlinge der Lymphozyten sind. Als Träger der zellständigen Antikörper bewahren die Lymphozyten das immunbiologische Gedächtnis („memory-cells"). Es ist ihre Aufgabe, die durch das Antigen stimulierte Information zu speichern und gegebenenfalls — bei wiederholtem Antigenkontakt — erneut Antikörper zu reproduzieren.

Als Bildungsstätte der kleinen Lymphozyten gilt für die Fetalperiode und für die ersten Lebensmonate der Thymus. Burnet (1959) und Miller (1962) vermuteten, dass im Thymus eine für das ganze Leben ausreichende Stammzellpopulation immunologisch „kompetenter" Zellen gebildet wird, die sich in den späteren lymphatischen Organen lediglich reproduzieren. Man nimmt heute an, dass zunächst der Thymus den Organismus mit Zellen bevölkert, die mit Antigenen reagieren können, und dass später die zahllosen Follikel der lymphatischen Organe an dieser Aufgabe teilnehmen und diese mit der Involution des Thymus ganz übernehmen.

and recordings made of the resultant nystagmus We found that in a high proportion of the recordings the initial movement was a slow phase It was, however of short duration and its velocity was always considerably less than that of the following slow phases Our interpretation of this first movement is that it is brought about by the peripheral mechanism before the captation reflex has begun to function Thereafter it is always the fast component which dominates the nystagmus.

H Fren el (Antwort) Den Herren Greiner und Hood danke ich sehr für ihre Diskussionsbemerkung Herr Greiner ist wie ja schon aus seinen vorzüglichen Gleichstromverstärker Kurven heute vormittag hervorging ebenfalls der Meinung dass die Primärphase des optokinetischen Nystagmus eine langsame Augenbewegung ist und Herr Hood kommt mit der Majorität von 70% zum gleichen Ergebnis. Es hängt natürlich von den sehr variablen Versuchsbedingungen ab wie gross die Majorität ausfällt wobei es mir aber zweifelhaft erscheint, ob in meiner Versuchsanordnung wie Herr de Wit meint ein subkortikaler optokinetischer Nystagmus entstehen muss. Worauf es mir ankommt, ist die Trennung *eines eigentlichen als gesetzmässig formale* Einheit anzusehenden Nystagmus von der Gesamtheit der optokinetischen Bewegungsvorgänge und seine Eingliederung in den physiologischen Komplex des normalen Nystagmus, wie das im Manuskript eingehender dargelegt ist Unter dem Gesichtspunkt dieser Trennung bestehen wie ich glaube zwischen den Befunden von Herrn Hood und den meinen keine Widersprüche

DIE TONSILLE ALS LYMPHOZYTÄRES ORGAN

A. Meyer zum Gottesberge und E. Koburg
Düsseldorf Deutschland

Cytokinetische Untersuchungen an der Tonsille zeigen dass die Lymphozyten in den Follikeln („Keimzentren") gebildet werden, von hier als immunologisch kompetente Zellen in das Kryptenepith l wandern dort oder in dessen Nähe mit Antigenen in Kontakt kommen und offenbar in das interfollikuläre lymphatische Grundgewebe zurü kwandern Als immun logische Gedächtniszellen (Burnet) sin l sie nun imstande, die F nktionen der immunologischen Abw hr und Selbstkontrolle zu er füllen.

In den letzten Jahren haben neue immunbiologische Erkenntnisse unser Wissen ausserordentlich bereichert. Als Grundprinzip der Immunbiologie kann man die Antigen Antikörperreaktionen, die zur Erhaltung der biologischen Spezifität des Individuums dienen, bezeichnen Mit diesen Im munisierungsvorgängen ist vorzugsweise das lymphozytäre System betraut, zu dem neben der weissen Pulpa der Milz, dem Thymus, den Lymph knoten usw die Tonsillen zu zählen sind Wer sich mit der Physiologie der Tonsillen beschäftigen will kann an diesen Erkenntnissen nicht vor übergehen Die Frage nach der Funktion der Tonsillen ist vorwiegend ein Problem der Immunbiologie und kann nur im Zusammenhang mit der llgemeinen Funktion des lymphozytären Systems betrachtet werden.

Es gilt heute als erwiesen dass die kleinen Lymphozyten Träger der zellständigen Antikörper sind, während die humoralen Antikörper von den Plasmazellen gebildet werden, die ihrerseits Abkömmlinge der Lymphozyten sind Als Träger de zell tändigen Antikörper bewahren die Lymphozyten das immunbiologische Gedächtnis („memory-cells) Es ist ihre Aufgabe die durch das Antigen stimulierte Information zu speichern und gegebenenfalls — bei wiederholtem Antigenkontakt — erneut Antikörper zu reproduzieren.

Al Bildungs tätte der kleinen Lymphozyten gilt für die Fetalperiode und für die ersten Leben monate der Thymus. Burnet (1959) und Miller (1962) vermuteten da s im Thymus eine für das ganze Leben ausreichende Stammzellpopul ti n immun logisch „kompetenter" Zellen gebildet wird, die ich in den späteren lymphatischen Organen lediglich reproduzieren Man nimmt heute an, dass zunächst der Thymus den Organismus mit Zel len bes ikert die mit Antigenen reagieren können, und dass später die zahllosen Foll kel der lymphatischen Orgnne an dieser Aufgabe teilnehmen und diese mit der Involution des Thymus ganz übernehmen.

An die Thymusperiode der Fetalzeit und der ersten Lebensmonate schliesst sich eine Periode an in der das Tonsillengewebe seine stärkste Ausbildung erfährt Man konnte u E. im Anschluss an eine Thymusphase von einer immunbiologischen Tonsillenphase im Verlauf des Lebens sprechen An den Eingangen des Digestions- und Respirationstraktes gelegen (manche Spezies haben sogar eine Vaginal und Aftermandel) vermogen die Tonsillen die zur Erhaltung der biologischen Spezifität notwendigen Immunisierungsvorgänge auf eine relativ ungefährliche und daher biologisch sinnvolle Weise durchzuführen durch Antigen Lymphozytenkontakt in der Schleimhaut Ein solcher Kontakt kann im Lymphknoten oder der Milz nur nach einer Wundsetzung und nach Resorption des Antigens durch Lymphe oder Blut erfolgen Es ist kein Zweifel dass hierbei die Gefahrdung des Organismus wesentlich grösser ist und dass die Entwicklung von Schleimhaut Lymphsystemen einen evolutionären Fortschritt bedeutet

Merkwurdigerweise wird von der immunbiologischen Forschung die Tonsille selten als würdiges Objekt angesehen Die Anzahl der immunbiologischen Arbeiten die die Tonsillen zum Gegenstand haben ist verschwindend gering gegenüber denjenigen die sich mit der immunbiologischen Funktion der Milz, der Lymphknoten und des Thymus befassen Die Arbeiten von laryngologischer Seite würdigen oft nicht ausreichend die Fortschritte der Immunbiologie.

Vor 4 Jahren begannen wir uns mit der Zellproliferation und Zellkinetik des Tonsillengewebes zu beschäftigen. Als Versuchsobjekt wählten wir die Kaninchentonsille Über erste Ergebnisse haben wir auf der Tagung in Edinburg 1963 berichtet ohne zunächst immunbiologische Gesichtspunkte zu berücksichtigen und ohne wie wir gestehen müssen mit dem heutigen Stand der immunbiologischen Forschung vertraut zu sein Die Beschäftigung mit diesem Forschungsgebiet hat eine Reihe von Fragen aufgeworfen die wir z. T durch neue Untersuchungen beantworten konnten die aber z T noch zu beantworten sind

a) Die Frage der Keimzentren und der Lymphozytenwanderung

Wir stellten damals eine rege Zellproliferation in den hinteren Abschnitten der Sekundarfollikel mit der autoradiographischen H³-Thymidin Methode fest Nach der Applikation sahen wir im Laufe der Zeit mehr und mehr markierte Zellen in den zentralen und vorderen Abschnitten der Follikel erscheinen Allmählich traten auch in den anfangs nicht markierten Lymphozytenkappen markierte d h neugebildete Lymphozyten auf die solange an Zahl zunahmen bis schliesslich nahezu alle Lymphozyten in den Kappen markiert waren Wir schlossen daraus dass die Follikel Neubildungsstätten von Lymphozyten wirkliche Keimzentren sind und dass die neugebildeten Lymphozyten in die Lymphozytenkappen auswandern

Es erschien uns aber im Verlaufe unserer weiteren Überlegungen und Versuche notwendig, den Beweis zu führen dass die Lymphozyten nicht

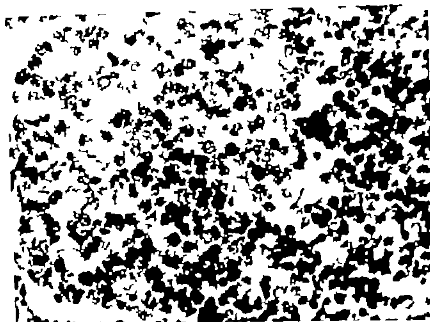


Abb. 1 Autoradiogramm ei es Sekundärfollikels der Kaninchenton ille, 48 Stunden nach intravenöser I j ktion H³-Thymidin. Man erkennt, dass praktisch lle Zelle des Keimzentrums ud lele kleine Lymphozyten der Lymphozytenkappe markiert sind. Vergrösserung 650fach, HE-Gegenfä bu g

aus der peripheren Zirkulation stammen, wie seit Hellman von zahlreichen Untersuchern angenommen wurde Zu diesem Zwecke führten wir folgende Versuche aus

1) Bei 6 Versuchstieren wurde eine kleine H³-Thymidin Menge mit hoher spezifischer Aktivität in die isolierte Carotis injiziert. Die Versuchstiere wurden nach 5 Minuten 24 und 48 Stunden get tet In Autoradiogrammen mit langer Exposition (120 Tagen) beobachteten wir markierte Lymphozyten in der hom lateralen Tonsille und 2–3 Lymphknoten der Nachbarschaft Die k ntral terale Tonsille und die übrigen Lymphknoten waren ll tandig unmarkiert Das Markierungsbild der homolateralen Tonsille ent prach in seinen Einzelheiten ganz dem Bild bei intravenöser Injektion.

2) Beweisende noch war folgender Versuch Wir entnahmen Lymphozyt n au dem Ductu thoracicus, markierten sie in vitro mit H -Cytidin und reinjizierten le in die Carotis des gleichen Versuchstieres. Bei dieser V rsuchsan rdnung konnten keine markierten Lymphozyten in den Kappen gefunden werden sondern nur im perifollikulären lymphatischen Ge w be

Wir h lten es dah für erwiesen dass die Lymphozytenbildung in den Ton illen v rwiegend on den Keimzentren ausgeht und dass die in den Kappen auftauchenden kleinen Lymphozyten ausschliesslich aus den da hinter lieg n len Keimzentren stammen.

An die Thymusperiode der Fetalzeit und der ersten Lebensmonate schliesst sich eine Periode an in der das Tonsillengewebe seine stärkste Ausbildung erfährt Man konnte u E im Anschluss an eine Thymusphase von einer immunbiologischen Tonsillenphase im Verlauf des Lebens sprechen An den Eingängen des Digestions und Respirationstraktes gelegen (manche Spezies haben sogar eine Vaginal und Aftermandel) vermögen die Tonsillen die zur Erhaltung der biologischen Spezifität notwendigen Immunisierungsvorgänge auf eine relativ ungefährliche und daher biologisch sinnvolle Weise durchzuführen durch Antigen Lymphozytenkontakt in der Schleimhaut Ein solcher Kontakt kann im Lymphknoten oder der Milz nur nach einer Wundsetzung und nach Resorption des Antigens durch Lymphe oder Blut erfolgen Es ist kein Zweifel dass hierbei die Gefährdung des Organismus wesentlich grosser ist und dass die Entwicklung von Schleimhaut Lymphsystemen einen evolutionären Fortschritt bedeutet

Merkwürdigerweise wird von der immunbiologischen Forschung die Tonsille selten als würdiges Objekt angesehen Die Anzahl der immunbiologischen Arbeiten die die Tonsillen zum Gegenstand haben ist verschwindend gering gegenüber denjenigen die sich mit der immunbiologischen Funktion der Milz, der Lymphknoten und des Thymus befassen Die Arbeiten von laryngologischer Seite würdigen oft nicht ausreichend die Fortschritte der Immunbiologie

Vor 4 Jahren begannen wir uns mit der Zellproliferation und Zellkinetik des Tonsillengewebes zu beschäftigen Als Versuchsobjekt wählten wir die *Kaninchentonsille* *Über erste Ergebnisse haben wir auf* der Tagung in Edinburg 1963 berichtet ohne zunächst immunbiologische Gesichtspunkte zu berücksichtigen und ohne, wie wir gestehen mussen mit dem heutigen Stand der immunbiologischen Forschung vertraut zu sein Die Beschäftigung mit diesem Forschungsgebiet hat eine Reihe von Fragen aufgeworfen die wir z. T durch neue Untersuchungen beantworten konnten die aber z. T noch zu beantworten sind

a) *Die Frage der Keimzentren und der Lymphozytenwanderung*

Wir stellten damals eine rege Zellproliferation in den hinteren Abschnitten der Sekundärfollikel mit der autoradiographischen H^3 Thymidin Methode fest Nach der Applikation sahen wir im Laufe der Zeit mehr und mehr markierte Zellen in den zentralen und vorderen Abschnitten der Follikel erscheinen Allmählich traten auch in den anfangs *nicht markierten* Lymphozytenkappen markierte d h neugebildete Lymphozyten auf die solange an Zahl zunahmen bis schliesslich nahezu alle Lymphozyten in den Kappen markiert waren Wir schlossen daraus, dass die Follikel Neubildungsstätten von Lymphozyten wirkliche Keimzentren sind und dass die neugebildeten Lymphozyten in die Lymphozytenkappen auswandern

Es erschien uns aber im Verlaufe unserer weiteren Überlegungen und Versuche notwendig, den Beweis zu führen dass die Lymphozyten nicht

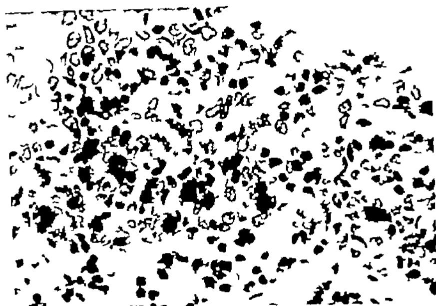


Abb. 3. Autoradiogramm des retikulierten Epithels der Kaninchentonsille 10 Minuten nach intracarotidealer Injektion von H³-Thymidin. In den Maschen des Epithels erkennt man zahlreiche stark markierte lymphatische Zellen, die nach Grösse und Aussehen den in-vitro- und in-vivo-Versuchen bekannten transformierten, ehemals kleinen Lymphozyten entsprechen. Vergrösserung 530fach, HE-Gegenfärbung.

nach Auswanderung unmittelbar zum Bestandteil des zirkulierenden oder perifollikulär angesiedelten Lymphozytenpool werden. In diesem Falle müssten allerdings die im Kryptenepithel auftauchenden markierten Lymphozyten aus diesem Pool stammen. Unsere Versuche mit intracarotidaler Injektion, bei der nur Zellen der homolateralen Tonsille markiert wurden, zeigen jedoch, dass die im retikulierten Epithel auftauchenden Zellen nur aus den Keimzentren stammen können, denn nur in der homolateralen Tonsille finden sich bei dieser Versuchsanordnung markierte Zellen im Epithel. Die Lymphozyten der Kappe scheinen also einen zweiten Antigenkontakt im Epithel zu suchen.

b) *Das Schicksal der Lymphozyten im Epithel*

Durch in vitro- und in vivo-Versuche ist gesichert, dass durch Antigenstimulus aus kleinen Lymphozyten grosse zytoplasmareiche Zellen entstehen, die sich teilen können und in späteren Stadien auch humorale Antikörper produzieren. Im Rahmen der immunologischen Primärreaktion beginnt die Plasmazellvermehrung erst am 3.–5. Tag nach dem Antigenkontakt, d. h. nach einer Zeit, die erforderlich ist, um *aus* den Stammzellen kleine Lymphozyten und aus diesen wiederum grosse Zellen entstehen zu lassen.

In der subepithelialen Zone und in den Maschen des Epithels der Ton-

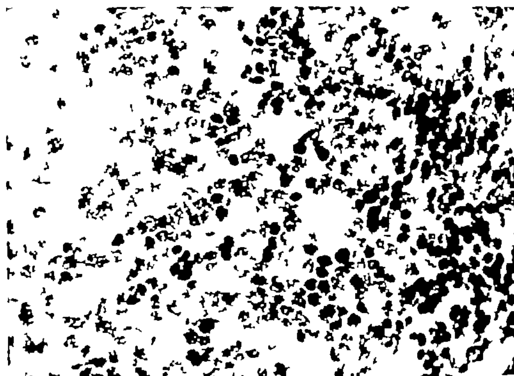


Abb 2 Autoradiogramm eines Sekundärf llik ls der Kaninchentonsille 48 Stunden nach intraarterieller Injektion von H³ Thymidin in die isolierte Arteria carotis der betref fend n Seite Eine derartige Applikationswei kommt dem flash-labelling der To sill einer Seite und weniger in der Nachbarschaft befindlicher Gew be gleich Man erkennt, dass fast in Übereinstimmung mit d m Erg bnis na h intravenöser Injektion ebenfalls sehr viele Zellen des Keimzentrums u d ein beträchtliche Zahl kleiner Lymphozyten der Kappe markiert ind Die Markierung i t in gesamt twa schwäche Vergrösserung 550fach, HE-Gegenfärbung

In unseren früheren Untersuchungen waren wir davon ausgegangen dass die neugebildeten Lymphozyten „jungfrauliche" Lymphozyten seien die noch keinem Antigenkontakt ausgesetzt waren Wir hatten angenommen, dass diese Lymphozyten erst in der subepithelialen Zone oder dem reti kulierten Epithel ihren ersten Antigenkontakt erhielten

Neuere Untersuchungen von White (1963) und Hanna (1964) an Lymph knoten und Milz zeigen jedoch dass die neugebildeten Lymphozyten be reits Antikorper enthalten und das Ergebnis einer durch Antigene indu zierten Zellproliferation der Keimzentren sind Es gilt inzwischen als ge sichert dass die Proliferation in den Keimzentren der Lymphknoten und der Milz nur nach Antigenstimulation auftritt Wenn kein Antigenreiz vorliegt erfolgt zwar eine Zellbildung in den Keimzentren jedoch bleibt die Zahl der neugebildeten kleinen Lymphozyten die in den Wällen auf tauchen weit hinter den Erwartungen zuruck

Wenn für die Tonsillen das Gleiche gilt d h wenn die in den Lympho zytenkappen angesammelten Lymphozyten bereits mit Antigen in Berüh rung gekommen sind so wäre zu diskutieren ob ein weiterer Antigen kontakt im Kryptenepithel notwendig ist Die neuen Lymphozyten könnten

SUMMARY

Studies dealing with the cytokinetics of the tonsil reveal that lymphocytes are produced in the germinal centers of the follicles and that they migrate as immunologically competent cells towards and into the crypt epithelium. Underneath or within the epithelium they get into contact with antigen material. After doing so they obviously can return into the interfollicular lymphatic tissue. As immunological memory cells (Burnet) they are involved in the immunological defence and control mechanisms.

RESUME

Des recherches cytocinétiques au niveau des amygdales, montrent que les lymphocytes sont formés dans les centres germinatifs des follicules et qu'ils migrent de là en tant que cellules immunologiques compétentes, dans l'épithélium cryptaire. Là, ou dans son voisinage ils entrent en contact avec des antigènes, avant de retourner très vraisemblablement dans le tissu lymphatique interfolliculaire. En qualité de cellules-mémoires immunologiques (Burnet) ils sont dès lors en mesure de remplir leurs fonctions de défense et d'auto-contrôle immunologique.

LITERATUR

Burnet F. M., 1959. The clonal selection theory of acquired immunity. Vanderbilt, Nashville.

Congdon C. C. and Goodman, J. W. 1962. Changes in lymphatic tissues during foreign tissue transplantation. In *Proc. Int. Symposium on Tissue Transplantation*, ed. by A. P. Cristoffanini and G. Hoecker. Santiago, University of Chile, p. 181.

Falk, P. 1963. Entwicklungsgeschichte, Anatomie, Missbildungen, Physiologie und Pathophysiologie des Rachens (einschliesslich Tonsillen). In *Handbuch der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde*, ed. by J. Berendes, R. Link und F. Zöllner Vol. II/1. Thieme, Stuttgart, p. 1.

Fiorentini, A. 1961. *Die Gaumenmandel. Darstellung der Biologie und Physiopathologie.* Thieme, Stuttgart.

Flemming, W. 1885. Studien über Regeneration der Gewebe. I. Die Zellvermehrung in den Lymphdrüsen und verwandten Organen, und ihr Einfluss auf deren Bau. *Arch. Mikr. Anat.* 24, 50.

Fliedner, T. M., Kesse, M., Cronkite, E. P. and Robertson, J. S., 1964. Cell proliferation in germinal centers of the rat spleen. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 113, 578.

Hanna, M. G. Jr., 1964. An autoradiographic study of the germinal center in spleen white pulp during early intervals of the immune response. *Lab. Invest.* 13, 95.

Hellman, T. 1921. Studien über das lymphoide Gewebe. Die Bedeutung der Sekundärfollikel. *Beitr. Path. Anat.* 68, 333.

— 1930. Der lymphatische Rachenring. In *Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen*, ed. by W. v. Möllendorff 5, 1. Springer, Berlin.

Hirschhorn, K. 1966. ³H-Thymidine in developing germinal centers in mice (autoradiographic study). In *Conference on Germinal Centers of Lymphatic Tissue*. Bern. Springer, Berlin, Heidelberg, New York.

sillen finden sich nach unseren Untersuchungen immer viele grosse Zellen mit reichlich Zytoplasma von denen schon wenige Minuten nach Gabe von Thymidin viele markiert sind d h sich auf eine Zellteilung vorbereiten Diese sehen z. T bereits wie Plasmazellen aus, erinnern z. T aber auch sehr an diejenigen Zellen die in vitro nach Aktivierung kleiner Lymphozyten auftreten Es erscheint uns gerechtfertigt anzunehmen dass im Kryptenepithel oder in der subepithelialen Zone die aus den Lymphozytenkappen ausgewanderten kleinen Lymphozyten durch erneuten Antigenstimulus in grosse Lymphozyten verwandelt werden die sich dann erneut teilen können danach die immunbiologische Information als memory cells bewahren vor allem aber sich zu Plasmazellen entwickeln können.

Um zu zeigen dass die in den Maschen des Epithels und der subepithelialen Zone befindlichen Zellen in das perifollikulare Gewebe zurückwandern konnen wurde H^3-Thymidin hoher spezifischer Aktivität in die Kryptenlichtung mittels eines armierten Tupfers appliziert. Bei dieser Versuchsanordnung konnten nach 24 Stunden im perifollikulären Gewebe einzelne stark markierte Zellen entdeckt werden während nach 3 1/2 Stunden nur in den Maschen des retikulierten Epithels markierte lymphoide Zellen erkennbar waren Alle übrigen Zellen waren zu den angegebenen Zeitpunkten unmarkiert

Es erschien uns anfangs schwierig sich vorzustellen dass die neugebildeten Lymphozyten einem zweifachen Antigenstimulus ausgesetzt sind das erste Mal zur Zeit ihrer Neubildung im Keimzentrum vor ihrer Auswanderung, das zweite Mal in der subepithelialen Zone und im Kryptenepithel wohin sie über die Lymphozytenkappen eingewandert sind. Die gegenwärtigen experimentellen Ergebnisse sind aber nur bei Annahme eines doppelten Antigenkontaktes verstandlich. Überdies sind sie mit den gegenwärtigen immunbiologischen Vorstellungen vereinbar So ist z. B von der immunbiologischen Sekundarreaktion bei der zellständige Antikorper bereits vorhanden sind bekannt dass bei erneutem Antigenkontakt sofort eine explosionsartige Vermehrung der Plasmazellen einsetzen kann (booster Effekt) Solche Plasmazellen sind in der subepithelialen Zone der Tonsillen in grosser Zahl zu finden (Naumann 1957)

Für uns ist kein Zweifel dass wir in der Frage der immunbiologischen Funktion des Tonsillengewebes erst im Beginn der Erkenntnis stehen und dass unsere Vorstellungen sich noch wesentlich modifizieren werden. Der unmittelbare Beweis einer immunbiologischen Reaktion im Tonsillengewebe steht noch aus Er kann zwar mit zellkinetischen Untersuchungen wahrscheinlich gemacht aber nicht sicher geführt werden. Zu einer weiter reichenden oder gar abschliessenden Beurteilung ist noch eine Fülle experimenteller Untersuchungen erforderlich Unser immunbiologischen Vorstellungen über die Funktion der Tonsillen stützen sich auf entsprechende Untersuchungen an Milz und Lymphknoten und es ist äusserst unwahrscheinlich dass den Lymphozyten in den Tonsillen eine andere Funktion zukommt als in diesen Organen

SUMMARY

Studies dealing with the cytokinetics of the tonsil reveal that lymphocytes are produced in the germinal centers of the follicles and that they migrate as immunologically compet nt cells towards and into the crypt epithelium. Under neath or within the epithelium th y get into contact with antigen material. Af ter doing so they obviously can return into the interfollicular lymphatic tissue. As immun logical memory cells (Burnet) they are involved in the immunological defence and control mechanisms.

RÉSUMÉ

Des recherches cytocinétiques, au niveau des amygdales, montrent que les lymphocytes sont formés dans les centres germinatif des follicules et qu'ils migrent de là, en tant que cellules immun logiques compétentes, dans l'épithélium crypt ire. Là, ou dans son voisinage ils entrent en contact a ec des antigènes, avant de retourner très vraisemblablement, dans le tissu lymphatique in terfolliculaire En qualité de cellules-mémoires immu ologiques (Burnet) ils sont dè lors en mesure de remplir leurs fonctions de défense et d auto-contrôle immunologique

LITERATUR

Bu net F M 1959 The lon l selection theory of acquired immu ity Vanderbilt, Nashville

Congdon, C. C. nd Goodman, J W 1962 Changes in lymphatic tissues duri g foreign t ssue transplant tio I *Proc I I Symposium on Tissu T ansplantatio* ed. by A. P Cri toff I I nd O Hoecker Santiago, University f Chile, p 181

Falk, P 1963 Ent icklungsgeschichte, Anat mie M ssbildu gen, Phy iologie nd Pathophysiologie des Rachens (einschliesslich Tonsillen) In *Handbuch de Hals-Nasen-Ohr n-Heilk nd* ed. by J Berendes, R Link nd F Zöllner Vol II/1 Thieme, St ttgart, p 1

Fiorett, A 1961 *D Gesam amend l Darst ll ng d Biologi und Physiopathologi* Thieme St ttgart

Fliedner, W 1885 Studien über Regenerat on der Gewebe I. Di Zell ermehrung in den L mphdrüsen d ren adlen Organen, nd ih Einfluss uf deren Ba *Arch. Mik Anat 24 50*

Fliedner, T M., Kesse, M Cro ite, E. P and Robertson, J S., 1964 *Cell prolifera tion i germinal ce ters f th rat splee Ann N Y A ad Sci., 113, 578.*

H , M G Jr., 1964 A utoradiographic stud of the germinal center in splee h t pulp duri g early i ters l of the imm ne response *Lab I ivest 13 85*

Hellm n, T 1921 St dien über das lymphoide Gew be Die Bedeutung der Sekundä f llikel. *Be l Path Anat 68, 333.*

— 1930 Der lymphatische Rachenring. I *Handbuch d mikroskop. Anatomi d M nsch* ed by W Möllendorff 5, 1 Springer Berlin.

Hemmingsen, h 1966 3H Thymidine l des lopi g germinal centers i mice (utoradiographic study I *Co f rence G rminal Ce t rs of Lymphatic Tissue* Bern. Springer Berlin, H idelberg, New York.

sillen finden sich nach unseren Untersuchungen immer viele grosse Zellen mit reichlich Zytoplasma von denen schon wenige Minuten nach Gabe von Thymidin viele markiert sind d h sich auf eine Zellteilung vorbereiten *Diese sehen z T bereits wie Plasmazellen aus,* erinnern z. T aber auch sehr an diejenigen Zellen die in vitro nach Aktivierung kleiner Lymphozyten auftreten Es erscheint uns gerechtfertigt anzunehmen dass im Kryptenepithel oder in der subepithelialen Zone die aus den Lymphozytenkappen ausgewanderten kleinen Lymphozyten durch erneuten Antigenstimulus in grosse Lymphozyten verwandelt werden die sich dann erneut teilen können danach die immunbiologische Information als memory cells bewahren vor allem aber sich zu Plasmazellen entwickeln können.

Um zu zeigen dass die in den Maschen des Epithels und der subepithelialen Zone befindlichen Zellen in das perifollikuläre Gewebe zurückwandern konnen wurde H^3 Thymidin hoher spezifischer Aktivität in die Kryptenlichtung mittels eines armierten Tupfers appliziert Bei dieser Versuchsanordnung konnten nach 24 Stunden im perifollikulären Gewebe einzelne stark markierte Zellen entdeckt werden wahrend nach $3\,^1/_2$ Stunden nur in den Maschen des retikulierten Epithels markierte lymphoide Zellen erkennbar waren Alle übrigen Zellen waren zu den angegebenen Zeitpunkten unmarkiert

Es erschien uns anfangs schwierig sich vorzustellen dass die neugebildeten Lymphozyten einem zweifachen Antigenstimulus ausgesetzt sind das erste Mal zur Zeit ihrer Neubildung im Keimzentrum vor ihrer Auswanderung, das zweite Mal in der subepithelialen Zone und im Kryptenepithel wohin sie über die Lymphozytenkappen eingewandert sind. Die gegenwärtigen experimentellen Ergebnisse sind aber nur bei Annahme eines doppelten Antigenkontaktes verständlich. Überdies sind sie mit den gegenwartigen immunbiologischen Vorstellungen vereinbar So ist z. B. von der immunbiologischen Sekundarreaktion bei der zellständige Antikörper bereits vorhanden sind bekannt dass bei erneutem Antigenkontakt sofort eine explosionsartige Vermehrung der Plasmazellen einsetzen kann (booster Effekt) Solche Plasmazellen sind in der subepithelialen Zone der Tonsillen in grosser Zahl zu finden (Naumann 1957)

Für uns ist kein Zweifel dass wir in der Frage der immunbiologischen *Funktion des Tonsillengewebes erst im Beginn* der Erkenntnis stehen und dass unsere Vorstellungen sich noch wesentlich modifizieren werden. Der unmittelbare Beweis einer immunbiologischen Reaktion im Tonsillengewebe steht noch aus Er kann zwar mit zellkinetischen Untersuchungen wahrscheinlich gemacht aber nicht sicher geführt werden Zu einer weiter reichenden oder gar abschliessenden Beurteilung ist noch eine Fülle experimenteller Untersuchungen erforderlich Unser immunbiologischen Vorstellungen über die Funktion der Tonsillen stutzen sich auf entsprechende *Untersuchungen an Milz* und Lymphknoten und es ist äusserst unwahrscheinlich dass den Lymphozyten in den Tonsillen eine andere Funktion zukommt als in diesen Organen

SUMMARY

Studies dealing with the cytokinetics of the tonsil reveal that lymphocytes re produced in the germin l centers of the follicles and that they migrate as immunologically competent cells towards nd into the crypt epith lium. Under neath or within the epithelium they get into contact with antigen material. Af ter doing so they obviously can return into the interfollicula lymphatic tissue As immun logical memory cell (Burnet) they are involved in th immunological defence and control mechanisms.

RÉSUMÉ

Des recherches cytocinétiques, au niveau des amygdales, montrent que les lymphocytes sont formés dans les centres germinatifs des follicules et qu ils migrent le là en tant que cellules immunologiques compétentes, dans l'épithélium cryptaire Là, ou dan son voisinage il entrent en contact vec des antigènes, avant d retourner très vraisemblablement, dans le tissu lymphatique in terfolliculaire En qualité d cell les-mémoires immunologiques (Burnet) ils sont dès lors en mesure d remplir leurs fonctions d défense et d auto-contrôle immunologique

LITERATUR

Bu rnet F M 1959: The clonal selection theory f acquired immu ity Vanderbilt, Nashville

Covanov C. C. nd Good , J W 1962 Cha ges in lymphatic tissues d ring foreign tissue tra plantation I *Proc I t Symposium on Tissue T ansplantation* ed by A. P Cristoff 1 nd G. Hoecker Sa tiago, U iversity of Chile, p. 181

F ck, P 1962 Ent icklungsgeschichte Anat mie Missbildungen, Phy iologie und Pathoph siologie des Rachens (ei schlies lich Tonsill) 1 *Handbuch der Hals-Nasen-Oh n-Il lkund* ed. by J Berendes, R. Link nd F Zöllner Vol. II/1 Thieme, St ttgart, p 1

Fioretti, A 1961 *Di Gaumenmandel I Darst ll ng der Biologie und Physiopathologi* Thieme St ttgart.

Flem ng, W 1885 Studien über Regeneration der Gew be I Di Zellvermehrung i den Lymphdrüsen nd erw ndten Organen, und ihr Einfl ss f deren Bau. *Arch M k Anat* 24 50

Flied n, T M Kaven, M Cron ite, E. P and Robertson, T S., 1964 *Cell proliferation i germinal centers of the rat pleen. Ann N Y Acad. Sci* 113, 578.

H a, M G., Jr., 1964 An utoradiographic t dy f the germinal center i spleen whit pulp during early inters l of the immune response *Lab. I vest* 13, 85.

Hellm T 1921 St dien über das lymphoide Gewebe Die Bedeut g der Sekundär follik l *Beit Path Anat* 65 333.

— 1930 Der lymphatische Rachenring. I *Handbuch d mikrosk p. Anatomie d. M schen* ed by W Möllendorff 5, 1 Springer Berlin.

Hes sen E 1966 71 Thymidine i developing germinal centers in mice (utoradiographic stud I *Conference Germinal Cent rs of Lymphatic Tissue* Bern Spri ger Berlin, H id lberg, New York.

sillen finden sich nach unseren Untersuchungen immer viele grosse Zellen mit reichlich Zytoplasma, von denen schon wenige Minuten nach Gabe von Thymidin viele markiert sind, d. h. sich auf eine Zellteilung vorbereiten. Diese sehen z. T. bereits wie Plasmazellen aus, erinnern z. T. aber auch sehr an diejenigen Zellen, die in vitro nach Aktivierung kleiner Lymphozyten auftreten. Es erscheint uns gerechtfertigt anzunehmen, dass im Kryptenepithel oder in der subepithelialen Zone die aus den Lymphozytenkappen ausgewanderten kleinen Lymphozyten durch erneuten Antigenstimulus in grosse Lymphozyten verwandelt werden, die sich dann erneut teilen können, danach die immunbiologische Information als memory cells bewahren, vor allem aber sich zu Plasmazellen entwickeln können.

Um zu zeigen, dass die in den Maschen des Epithels und der subepithelialen Zone befindlichen Zellen in das perifollikuläre Gewebe zurückwandern konnen, wurde H³ Thymidin hoher spezifischer Aktivität in die Kryptenlichtung mittels eines armierten Tupfers appliziert. Bei dieser Versuchsanordnung konnten nach 24 Stunden im perifollikulären Gewebe einzelne stark markierte Zellen entdeckt werden, während nach 3 $^{1}/_{2}$ Stunden nur in den Maschen des retikulierten Epithels markierte lymphoide Zellen erkennbar waren. Alle übrigen Zellen waren zu den angegebenen Zeitpunkten unmarkiert.

Es erschien uns anfangs schwierig, sich vorzustellen, dass die neugebildeten Lymphozyten einem zweifachen Antigenstimulus ausgesetzt sind, das erste Mal zur Zeit ihrer Neubildung im Keimzentrum vor ihrer Auswanderung, das zweite Mal in der subepithelialen Zone und im Kryptenepithel, wohin sie über die Lymphozytenkappen eingewandert sind. Die gegenwärtigen experimentellen Ergebnisse sind aber nur bei Annahme eines doppelten Antigenkontaktes verständlich. Überdies sind sie mit den gegenwärtigen immunbiologischen Vorstellungen vereinbar. So ist z. B. von der immunbiologischen Sekundärreaktion, bei der zellständige Antikorper bereits vorhanden sind, bekannt, dass bei erneutem Antigenkontakt sofort eine explosionsartige Vermehrung der Plasmazellen einsetzen kann (booster Effekt). Solche Plasmazellen sind in der subepithelialen Zone der Tonsillen in grosser Zahl zu finden (Naumann 1957).

Für uns ist kein Zweifel, dass wir in der Frage der immunbiologischen Funktion des Tonsillengewebes erst im Beginn der Erkenntnis stehen und dass unsere Vorstellungen sich noch wesentlich modifizieren werden. Der unmittelbare Beweis einer immunbiologischen Reaktion im Tonsillengewebe steht noch aus. Er kann zwar mit zellkinetischen Untersuchungen wahrscheinlich gemacht, aber nicht sicher geführt werden. Zu einer weiterreichenden oder gar abschliessenden Beurteilung ist noch eine Fülle experimenteller Untersuchungen erforderlich. Unser immunbiologischen Vorstellungen über die Funktion der Tonsillen stutzen sich auf entsprechende Untersuchungen an Milz und Lymphknoten, und es ist äusserst unwahrscheinlich, dass den Lymphozyten in den Tonsillen eine andere Funktion zukommt als in diesen Organen.

culation pour y trouver les anticorps. C'est la même chose que ce qui se passe pour les virus et pour les microbes. Le virus est neutralisé à l entrée dans la cellule qu il veut parasiter soit par un anticorps, soit par l interferon. Le microbe ne rencontre son anticorps que dans la circulation sous forme de gamma-globulin C'est pourquoi il f ut ne pas opérer trop tôt des amygdales avant leur involution.

J P Tall n à M Meyer zum Gottesberge En 1944 (Acta Oto-Rhino-Laryngologica Stockholm) nous avons montré par la colloïdopexie (injections d'Encre de Chine injectée dan les environ de l'amygdale palatine chez l'homme) que les lymphocytes se dirigeaient vers les centres clairs, dans un mouvement centripète et jamais centrifuge Les lymphocytes n sont donc pas créés par ces centres (appelés germinatifs pa Flemming) mais y sont attirés. Ce sont les centres réactionnels de H llmann dont les cellules ppartienn nt au système réticulo-endothélial et ne sont d nc pas des lymphoblastes. Comment notre col lègue peut-il co trouv une telle expérimentation?

A Meyer zum Gott sberge Wir konnten nachweisen (Stupp u Rauch) dass die Streptomycesantibi tika im Innen hr ei er Kumulation unte liegen Durch ihre extrem hohe Konzentration in den Innenohrflüssigkeiten und durch ihre ausserordentlich langsame Elimin erung aus dem Inn nohr wodurch ine lange Einw rkung a f die sen iblen Organe des I enohres möglich wi d, findet ihre spezifisch totoxische Wirkung eine Erklärung. Die Tabelle zeigt zum Vergleich die Kanamycinkonzentrationen im Blut, in den Innenohrflüssigkeiten und anderen Orga n. Wie Sie sehen, übertrifft der Kanamycinspiegel der Innen hrflüs sigkeiten nicht n r di Orga e um das 100–1000f che, sondern uch den Blut spiegel um ein leif ches. D nächste Abbild ng zeigt nochmals dieses unter schiedliche Verhalten des Kanamycins im Organismus und lässt vor llem uch die ausserordentlich verzögerte Ausscheidung des t xischen Antibiotikums er kennen. Wir kennen keine andere Substanz, di im In enohr ine derartige Anreicherung und la ganhaltende Speicherung erfährt wie die toxischen Anti biotika. Da kommt besonders deutlich zum Ausdru k bei einem Vergleich der Blut u d Perilymphspiegel nach l er Kanamy ini jektion und l er 10fach höheren Penicillin ingabe wie die n chste Abbildung zeigt. Penicillin musste hier um ein leif ches höher dosiert werden um überhaupt inen messbaren I nenohrspiegel zu erhalten

KOBURG, E., 1965 Untersuchungen zur Lymphocytopoese in den Tonsillen. *Arch. Ohr Nas Kehlkopfheilk 185* 763
— 1965: *Zellproliferation und Zellkinetik im Tonsillengewebe* Habilitationsschrift, Düsseldorf
MEYER ZUM GOTTESBERGE, A und KOBURG, E., 1964 Zellproliferation und Zellwanderung in den Tonsillen. *Acta Otolaryng* (Stockh.) *57* 383
MILLER, I F A P 1962 Role of the thymus in transplantation immunity *N Y Acad Sci 99* 340
NAUMANN H H 1957 Fluoreszenzmikroskopische Untersuchungen zum Tonsillenproblem 5 Mitteilung *Z Laryng Rhinol Otol 36* 195
WHITE, R. G 1963 Functional recognition of immunologically competent cells by means of the fluorescent antibody technique In *The Immunologically competent cell its nature and origin* Ciba Foundation Study Group No 16 Churchill, London, p 6
YOFFEY J M REINHARDT W O und EVERETT N B 1961 The uptake of tritium labelled thymidine by lymphoid tissue *J Anat 95* 293

Moorenstrasse 5 Düsseldorf
Deutschland

DISCUSSION

Mr Naumann Die Anwendung der Autoradiographie hat unsere Kenntnisse über die Tonsillenfunktion beträchtlich erweitert. Ich frage mich allerdings, ob man alle morphologischen Veränderungen die Herr Meyer zum Gottesberge uns gezeigt hat einzig und allein auf immunbiologische Reaktionen beziehen kann und muss. Denn bei unseren früheren fluoreszenzmikroskopischen Untersuchungen fanden wir eine auffällige Aktivität des RHS und der lymphoiden Zellen auch dann wenn wir nichtantigene Stoffe wie z. B das Atebrin in die Carotis injiziert hatten Es rollte dann morphologisch ein sehr ähnliches Geschehen ab wie es Herr Meyer zum Gottesberge gezeigt hat (enorme Aktivität in den Sekundärknötchen später im reticulierten Epithel sowie auch Ausscheidung fluoreszierenden Zellmaterials in die Krypten) Demnach scheinen auch Stoffe die sicher nicht antigen wirken diese Aktivierung des Tonsillengewebes in Gang setzen zu können

M Arslan I agree with Mr Meyer zum Gottesberge A tonsil problem is an immunobiological problem in that it concerns chronic inflammations (the most frequent disease of tonsils) Our recent researches, performed by immunoelectromicroscopical methods, seem to demonstrate that chronic tonsillitis must be considered as a self immunitary disease

F Escher an Mr Meyer zum Gottesberge Die Pathologie des Antikörper Mangelsyndroms (AMS) korrespondiert mit den Untersuchungen von Hr Meyer zum Gottesberge Die AMS-Patienten mit recidivierenden Sinusitiden Bronchitiden Otitiden erkranken nie an Tonsillitis, wegen der Aplasie der Tonsillarorgane Der Antikörpermangel verhindert die primäre und sekundäre Lymphocytenstimulation

G Cambrelin Je félicite Mr Meyer d avoir rappelé le pouvoir immunisant de l amygdale car ainsi l antigène trouve à l entrée de l organe digestif respiratoire un anticorps sous forme de lymphocytes. Sinon l antigène pénètre dans la cir

culation pour y trouver les anticorps. C'est la même chose que ce qui se passe pour les virus et pour les microbes. Le virus est neutralisé à l'entrée dans la cellule qu'il veut parasiter soit par un anticorps, soit par l'interferon Le microbe ne rencontre son anticorps que dan la circulation, sous f rme de gammaglobuline C'est pourquoi il faut ne pas opérer trop tôt des amygd les avant leur involution.

J P Tallens à Mr Meyer zum Gottesberge En 1944 (Acta Oto-Rhino-Laryngologica Stockholm) nous avon montré pa la coll idope le (injection d'Encre de Chine injectée dans les en irons de l'amygdale palatine chez l'homme) que les lymphocytes se dirigeaient ers les centres clairs, dan un mouvement centripète et jamais centrifuge Les lymphocytes ne sont donc pas créés par ces centres (appelés germin tifs par Flemming) mai y sont ttirés. Ce so t les centres réactionnels d Hellmann d nt les cellules appartiennent u système réticulo-endothélial et ne sont l ne pa des lymphoblastes. Comm nt notre collègue peut-il co trouver un tell expérimentati n?

L. Meyer zum Gottesberge Wir konnten nachw isen (Stupp u. Rauch) dass die Streptomycesantibiotika im Innenohr einer Kumulation unterliegen Durch ihre extrem hohe Konze tration i den Innen hrflüssigkeiten und durch ihre ausserordentli h langsam Eliminierung us dem Innenohr wodurch ine lange Einwirkung auf die sensiblen Organ des I n nohres möglich wird findet ihre spezif sch ototoxische Wirkung ine Erklärung. Die T belle igt m Vergleich die Kanamycinkonzentrati en im Blut, in den Innen hrflüssigkeiten u d anderen Organen. Wie Sie sehen, übertrifft der Kanamycinspiegel der Innenohrflüssigkeiten nicht nur die Organe um da 100–1000f che sondern auch den Blut spiegel um in vielfaches. Die nächste Abbildung ze gt nochmals dieses u terschiedliche Verhalten des Kanamycins im Organismus und lässt or allem uch die ausserordentlich erzögerte Ausscheid g des to ischen Antibiotikums er kennen Wir k nen kein andere Substanz, d e im I nenohr ein derartige Anreicherung und langanhaltend Speicheru g erfährt wie die to ischen Antibiotika. Das kommt besonders deutlich zum Ausdruck bei einem Vergleich der Blut und Perilymphspiegel n ch einer Kanamy inj jektion und einer 10fach höheren Penicillineingabe wie die nächst Abbildung zeigt. Penicillin musste hier um ein vi lfaches höher dosiert werden um überhaupt einen messbaren Innenohrspiegel zu erhalten

Acta oto-laryngologica 63 238–244 (1967)

ERNŐ JENDRASSIK'S MANOEUVER IN OTOLOGICAL PRACTICE

A. LASKIEWICZ
London, England

Jendrassik's manoeuver was applied during the rotatory test in 20 cases of Menière's disease and two cases of involvement of the inner ear after parotitis epidemica when turning the head 40° from the middle line towards the affected ear was observed. Romberg–Babinski–Hirsch waltzing tests gave even better results under Jendrassik's manoeuver. It was stated that the cross-perception of the bone conduction test (bone receiver on the frontal or parietal region) was more evident when the named manoeuver was applied and the lower jaw tightly clenched. The neural mechanism of Jendrassik's manoeuver is discussed.

In 1896 Ernő Jendrassik of Budapest published his paper "On muscular tonus and tendon reflexes" in which he proved the considerable influence of hooking the hands and pulling them outwards on the patellar and Achilles tendon reflexes, which appear more clear especially when these reflexes are diminished. In the same paper Jendrassik pointed out that in some cases a strong compression of the examiner's left hand while tapping the patellar tendon with his right hand is quite sufficient and of the same value (Jendrassik's manoeuver II). Considering various forms and classifications of the reflexes, Jendrassik stated that hitherto theories concerning its mechanism were insufficient and required further investigation. For instance, Exner considered the tendon reflexes as one sort of tender phenomenon of the skeletal muscles stretching the given tendon in order to protect the adjacent joints. According to Sternberg the transmission of the stimuli in the stretched muscle to the monosynaptic reflex arc is by means of gamma Sy receptors. In 1940 Sommer proved that the rise of the tendon reflexes after application of Jendrassik's manoeuver is due to the influence of the peripheral nerve endings when tapping the tendon. This produces an effect on the γ fibres distributed between the muscle spindles. The excitation of these fibres is the essential part of the sensitive mechanism of the motion apparatus, the question of which was discussed by Rasmussen in 1927. According to him there exist the following receptors within the motor muscles: (1) Muscular spindles with annulospiral nerve endings, wrapped round the nuclear bag region and a fine branch of the same independent γ nerve axon supplying a similar ending on the nuclear chain region of the chain fibres. (2) Those with Flower Spray receptors on the striated polar ends of the intrafusal muscle spindles while the extrafusal fibres are innervated by wide-diameter α nerve axons. (3) The Golgi tendinous organ, called by Frey the sense of tension and position

(*Kraftstellungssinn*) which Sommer and Hoffmann consider as one homogeneous sensation, while the sense of pain is referable to the free nerve endings within the different muscular fibres (see Fig. 1) Caloric and rotatory stimuli are transmitted from the vestibular nuclei directly to the farther centres within the brain stem, especially to the reticular formation and the higher centres in which it is maintained for as long a time as the informative components of the stimuli in question. Reticular formation is regarded as a "coefficient medium in which, in some conditions, the quick returnable reflexes to the skeletal muscles appear cooperating with those from the Cajal and cerebellar centres proprio- and intero-receptors. Crabbe defines the reticular formation as a set of regulating centres, containing a number of afferent fibres checking the peripheral and central neurons as well The informative part of the pontine segment of reticular formation to the vestibulo-cochlear stimuli is more likely to be acceptable because of concentration of the afferent fibres of the named organs and peripherical proprioceptors in this part of the brainstem (Hernandez Peon) Its mutual relationship and type of action are liable to the law of balance, the equilibrium of the organism according to Ranke s principle The sensitivity of the receptors may be regulated by the degree of activity in the γ neurons A tendon jerk induced in one muscle may almost instantaneously cause one or many other muscles to contract also Sherrington showed that the spread of the reflex depends on muscle spindle afferents. The spread of the responses to distant muscles does not depend on the stretch of the muscle stimulated since the spread can follow a flexion reflex. Protraction of the shoulders and spinal flexion were augmented by voluntary ventroflexion of the head, while the tonic neck reflex is blocked or enhanced by retraction of the shoulder Spindles are very sensitive to tiny changes in tension the central nervous system can independently control activity f γ as well as α neurons the two kinds of intrafusal fibres are also subject to an independent control. The effect on Deiters giant cells is mediated by the secondary vestibular fibres from cerebellum (Purkinje s cells, flocculo-nodular lobe the uvula lingula, nucleus fastigii) and from the reticular formation as well. The primary fibres to the vestibular lateral giant cells seem to originate only from the utricle The cerebellum is involved in regulating the disturbed balance within the vestibular system and in controlling the Deitero-cervico-spinal refl xes (Dow Magoun, Pompeiano, M ruzzi) The inhibitory fibres to the reticular formation run partially within the cortico-reticulo-spinal tract but it mainly originates from the ventral portion of thalamus globus pallidu (Granit, Scheibel Terzuolo) It is also to be noted that the cerebello-rubro-spinal tract contains the inhibitory fibres to γ extensor neurons. Fibres arising from nu leus fastigii (Brodal) influence the activity of α m t r n urons in harmony with γ neurons. Double decussation of the cerebello-spinal tract is responsible for bilateral influence of the γ motor neurons.

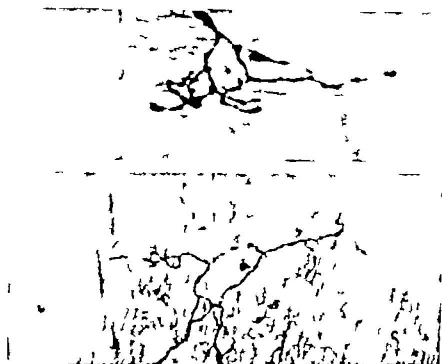


Fig 1 Golgi Mazzoni t[illegible] ndings in the int rosseous ligament f the hand. 200

As for Jendrassik s manoeuver these γ-nerve endings are the physiological principle of the tendon reflexes. Hooking the hands and pulling them outwards sets a considerable number of muscles into motion without the participation of the given limbs Frey states that this manoeuver sensitises the muscle spindles while the gamma and alpha systems are simultaneously excited, enabling a precise contraction and estimation of tension of the given muscles Jendrassik s manoeuver is also to be applied for examination of tendon reflexes of the upper limbs In the state of rest of the named group of muscles the function of the γ-nerve endings is for the most part quiescent With that assertion we can explain this aspect by saying that the manoeuver in question arranges in the right form the mechanism of different groups of muscles so that the aim of the given motion is performed by the same team of muscles. In arbitrary movements the impulse is restrained across the corresponding neurons to the peripheral sensitive γ-receptors while only one given group of muscles is set into motion, presuming that the named movement is skilfully performed In a number of arbitrary movements one small part of a motor unit sets up a maximal contraction following the phase of relaxation in which the checking reflex embraces gradually all muscular fibres, even when one part of the given nerve endings was previously in a state of rest. The reflective and arbitrary regulation of the tendon reflexes depends on close collaboration of the receptors of the given motor unit. Now to the question of to what degree Jendrassik s manoeuver can be helpful in testing the vestibular and static organ reflexes Three years ago I applied



Fig. 2. Forty year-old man, T. M. (right-sided Ménière disease). Romberg test, Jendrassik manoeuver

Jendrassik's manoeuver for the first time to the Romberg–Babinski–Weil- and Hirsch-waltzing tests in patients suffering from unilateral Ménière's disease. I stated that these tests were easily performed and made more apparent (Fig. 2). Moreover this manoeuver was also applied for rotatory tests start acceleration 1/sec, pulling outwards with both hands at 20 lb by pressure or traction in 20 cases of unilateral Ménière's disease (15 men, 5 women, aged 24–60 years). The result of the named tests was that after 3 rotations one marked inclination of the head under 40° from the middle line to the affected ear (Fig. 3) which was reduced to 15–20° only when Jendrassik's manoeuver subsided. It was remarkable that in three following cases (two men of 32 and 40 and one woman of 29) in whom the positional nystagmus (Nylén II ty.) was unchanged in form and direction, the named inclination of the head was reduced to 25° from the middle line. This head inclination phenomenon under the Jendrassik test was also very helpful in another 5 cases of Ménière's disease and in two cases of involvement of the inner ear after parotitis epidemica in 10- and 12-year old children in whom the lateralization of the more affected ear was not so apparent until the named manoeuver was applied. Finally the application of Jendrassik's manoeuver in testing hearing proved true especially for the examination of cross-perception in the bone conduction test. Krainz, Goldberger, Claus, Harada and Narita pointed out that the amplitude of vibrating C_1 C_2 tuning forks was perceived much stronger when its stem was applied to the parietal or frontal region. Kirikae considered the s.c. "antipole phenomenon" or cross-perception, in bone conduction which occurs mainly in micro- and dolichocephalic types in which the crest of

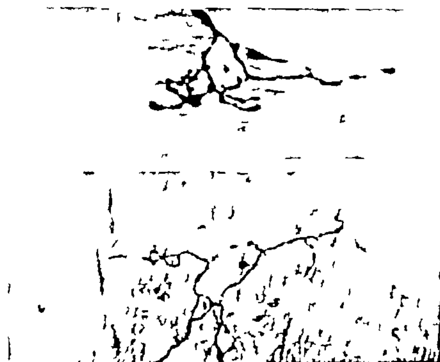


Fig 1 Golgi Mazzoni ty endings in th intrrosseous ligament of th hand. 200.

As for Jendrassik s manoeuver these γ-nerve endings are the physiological principle of the tendon reflexes Hooking the hands and pulling them outwards sets a considerable number of muscles into motion without the participation of the given limbs Frey states that this manoeuver sensitises the muscle spindles while the gamma and alpha systems are simultaneously excited enabling a precise contraction and estimation of tension of the given muscles. Jendrassik s manoeuver is also to be applied for examination of tendon reflexes of the upper limbs. In the state of rest of the named group of muscles the function of the γ-nerve endings is for the most part quiescent With that assertion we can explain this aspect by saying that the manoeuver in question arranges in the right form the mechanism of different groups of muscles so that the aim of the given motion is performed by the same team of muscles. In arbitrary movements the impulse is restrained across the corresponding neurons to the peripheral sensitive γ-receptors while only one given group of muscles is set into motion presuming that the named movement is skilfully per formed In a number of arbitrary movements one small part of a motor unit sets up a maximal contraction following the phase of relaxation in which the checking reflex embraces gradually all muscular fibres, even when one part of the given nerve endings was previously in a state of rest The reflective and arbitrary regulation of the tendon reflexes depends on close collaboration of the receptors of the given motor unit Now to the question of to what degree Jendrassik s manoeuver can be helpful in test ing the vestibular and static organ reflexes Three years ago I applied



FIG. 2. Forty-year-old man, T. M. (right-sided Menière' disease) Romberg t st, Jendrassik's manoeuver

Jendrassik's manoeuver for the first time to the Romberg–Babinski–Weil and Hirsch-waltzing tests in patients suffering from unilateral Menière's disease. I stated that these tests were easily performed and made more apparent (Fig. 2). Moreover this manoeuver was also applied for rotatory tests start acceleration 1/sec, pulling outwards with both hands at 20 lb by pressure or traction in 20 cases of unilateral Menière's disease (15 men 5 women, aged 24–60 years). The result of the named tests was that after 3 rotations one marked inclination of the head under 40 from the middle line to the affected ear (Fig. 3) which was reduced to 15–20 only when Jendrassik's manoeuver subsided. It was remarkable that in three following cases (two men of 32 and 40 and one woman of 29) in whom the positional nystagmus (Nylén II ty.) was unchanged in form and direction, the named inclination of the head was reduced to 25 from the middle line. This head inclination phenomenon under the Jendrassik test was also very helpful in another 5 cases of Menière's disease and in two cases of involvement f the inner ear after parotitis epidemica in 10- and 12 year ld children in whom the lateralization of the more affected ear was not so apparent until the named manoeuve was applied. Finally the application of Jendra sik's manoeuver in testing hearing proved true especially for the examination of cross-perception in the bone conduction test. Krainz, Goldberger Claus, Harada and Narita pointed out that the amplitude of vibrating C_1 C_5 tuning forks was perceived much stronger when its stem was applied to the parietal or frontal region. Kirikae considered the a.c. "antipol phenomenon" or cross-perception, in bone conduction which occurs mainly in micro- and dolichocephalic types in which the crest of

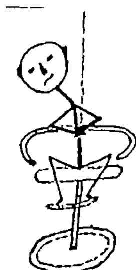


Fig. 3 The same case in Fig 2 during turning t st.

the pyramidal bones crosses at a lesser angle than 45 to the sagittal line of the skull Therefore the rotatory axis of the ossicular chain running from the head of the malleus to the short process of the incus towards the sagittal plane is much more converted In such circumstances this angle amounts to about 30 and the angle between the German horizontal plane and the rotatory axis of the first and the second ossicle is about 10

In six cases of 14 16 23 25 31 and 33-year-old men in whom otological examination revealed distinct hardness of hearing in connection with repeated middle ear catarrhal inflammations and partial stiffness of the ossicular chain, cross-perception of the head was as follows On placing the audiometric bone conduction receiver on the parietal region, cross perception of the tones was evident mainly for 250 and 500 cps but higher tones up to 1000 cps have not shown this because of the differences of vibration of the skull in relation to the amplitude frequency of the ossicular chain when the tones C_1 C_2 were used for testing In fact the sound from the parietal region of the head reaches the indifferent plane of the ossicular chain by the shortest way than from another point of the skull (Harada) Moreover I could observe that the cross-perception of tones C_1 C_2 from the frontal tubera was much more clear even at a weak intensity of 5–10 dB when the given person had clenched his jaw and closed the mouth or when Jendrassik s manoeuver was applied (Fig 4) In the latter we must suppose the mobilization of alpha and gamma fibres as the components of the motor nerves of the upper limbs, while the receptors in the other groups of the skeletal muscles, including tensor tympani and stapedius, are set in action Receptors of the named muscles are formed by annulospiral Flower and Golgi type nerve endings lying around the muscular fibres and its ligamentous bands. This seems to explain the problem of the sense of tension in the named muscles (*Span*



Fig. 4 A ma of 30 years, A S testing the bone conduction.

nungs-Kraftsinn) according to Frey s theory It is very probable that this factor is responsible for better tone perception through the bone conduc tion and its lateralization across the head But this phenomenon of the named tone perception when the mouth is tightly closed should be con sidered as arising from the waves of vibrating air patterns within the pneumatic cavities of the ear and the whole temporal bone, with the amplitude frequency of the given tone Because of the arbitrary and reflectory regulations of impulses from the central nervous system and its feasible practice Jendrassik s providing mind even attempted this 70 years ago by using this manoeuver to damp efficiently the first factor

ZUSAMMENFASSUNG

E. J drassik Kunstgriff wurde während der Drehproben in 20 Fällen von Men ères Kra kheit und zwei Fällen von In enohrerkra kung nach Parotitis pidemica gewendet. E wurde Neigung des Kopfes von 40 Grad on der Mitt lli l nach der ohrkranken Seite festgestellt. Romberg–Babinski- und-Hirsch-Walzer-Proben waren deutlicher zu eranschaulichen nach Anwendung obigen Kunstgriffes ls sonst welches sich auch bewährte für die Beurteilung der gekreuzten Form der knochenleitung, besonders wenn der Tonrezeptor auf die Schell l ufgesetzt und der Kiefer st ker an di bere Zahnreihe angepresst wurde Der neurologische Mechanismus dieses Kunstgriffes ist besprochen

REFERENCES

Bárány, E., 1938 A contribution t the phy iology of bone conducti n. Act Otolaryng (Stockh. Suppl. 26

Bárány O., 1939 Über die mechanisch-akustischen Vorgänge beim Hören. Act Otolaryng (Stockh.) 27 281

— 1948 Vibratio of the head in sound field nd its role in heari g by bone conduc tion J Acoust Soc Am 20 749



FIG. 3 The same case as in Fig 2 during turni g test.

the pyramidal bones crosses at a lesser angle than 45 to the sagittal line of the skull Therefore the rotatory axis of the ossicular chain running from the head of the malleus to the short process of the incus towards the sagittal plane is much more converted In such circumstances this angle amounts to about 30 and the angle between the German horizontal plane and the rotatory axis of the first and the second ossicle is about 10

In six cases of 14 16 23 25 31 and 33-year-old men in whom otological examination revealed distinct hardness of hearing in connection with repeated middle ear catarrhal inflammations and partial stiffness of the ossicular chain, cross-perception of the head was as follows On placing the audiometric bone conduction receiver on the parietal region, cross perception of the tones was evident mainly for 250 and 500 cps but higher tones up to 1000 cps have not shown this because of the differences of vibration of the skull in relation to the amplitude frequency of the os sicular chain when the tones C_1 C_2 were used for testing In fact the sound from the parietal region of the head reaches the indifferent plane of the ossicular chain by the shortest way than from another point of the skull (Harada) Moreover I could observe that the cross perception of tones C_1 C_2 from the frontal tubera was much more clear even at a weak intensity of 5–10 dB when the given person had clenched his jaw and closed the mouth or when Jendrassik s manoeuver was applied (Fig 4) In the latter we must suppose the mobilization of alpha and gamma fibres as the components of the motor nerves of the upper limbs, while the receptors in the other groups of the skeletal muscles, including tensor tympani and stapedius, are set in action Receptors of the named muscles are formed by annulospiral Flower and Golgi type nerve endings lying around the muscular fibres and its ligamentous bands This seems to ex plain the problem of the sense of tension in the named muscles (*Span*



FIG. 4 A man of 20 years, A. S., testing the bone conduction.

nungs Kraftsinn) according to Frey's theory It is very probable that this facto is responsible for better tone perception through the bone conduc tion and its lateralization across the head. But this phenomenon of the named tone perception when the mouth is tightly closed should be con sidered as arising from the waves of vibrating air patterns within the pneumatic cavities of the ear and the whole temporal bone, with the amplitude frequency of the given tone Because of the arbitrary and reflectory regulations of impulses from the central nervous system and its feasible practice, Jendrassik's providing mind even attempted this 0 years ago by using this manoeuver to damp efficiently the first factor

ZUSAMMENFASSUNG

E. Jendrassiks Kunstgriff wurde während der Drehproben in 20 Fällen n Menières Krankheit und zu 1 Fällen von Innenohrerkrankung nach Parotitis epidemica angewendet. E wurd Neigung des K pfes von 40 Grad von der Mittellini nach der ob kranken Seite festgestellt. Romberg Babinski- und Hirsch-Walzer Proben waren deutlicher zu veranschaulichen nach Anwendung obigen Kunstgriffes h sonst, welches sich uch bewährte für die Beurteilung der gekreuzten Form der Knochenleitung, besonders wenn der Tonrezepter auf die Scheitel aufgesetzt und der Kiefer stärker an die bere Zahnreihe angepresst wurd Der neurologische Mechanismu dieses Kunstgriffes ist besprochen.

REFERENCES

Blnl E., 1938 A contribution t the phy iology of bone conduction Act O aryng (Stockh.) Suppl. 26

Békésy G 1939 Über die mechanisch-akustischen Vorgä g beim Hören. Act Ot laryng (Stockh.) 27 281

— 1948 Vibratio of the head i sound field nd it role hearing by bone conduction. J Acoust Soc. Amer 20 749

— 1954: Note on the definition of the term hearing by bone conduction *J Acoust. Soc Amer* *26* 106
BEZOLD F 1903 Die Hörprüfung mit Stimmgabeln bei einseitiger Taubheit und die Schlüsse welche sich daraus für die Knochenleitung und Schalleitungsapparat ziehen lassen *Z Ohrenh ilk* 45 262.
CLAUS, G 1926 Über Kopfknochenleitung und gekreuzte Perzeption *Mschr Ohrenheilk* *60* 316
CULLER, E. A 1936 The conditioned reflex method in the study of hearing by bone conduction *Ann Otol* *45*, 837
HARADA, M 1925 Untersuchungen über die Knochenl itung *Jap J Otol* *31* 35
HERZOG, H 1926: Das Knochenleitungsproblem *Z Hals-Nasen-Ohrenheilk* *15* 300
HOSHINO, F 1928: A research of transmission of sound through teeth. *The Oto-Rhino-Lar Clinic* *22* 156
— 1931 *26* 1
JAHN G 1953 Über die Schwingungsfähigk it des menschlichen Fel enbeines im Hinblick auf die Theorie des Knochenleitungshörens. *Z Laryng* *32* 439
JENDRASSIK, E., 1896 Der Muskeltonus *Neurol Zentrbl* *3* 27
KANO, T 1952 Studies on the cranial vibration produced by th impulsiv stimulati n. *F stschrift Prof Matsuda* Japan
KIRIKAE, I An experimental tudy on the fundamental mechanism of bo e-conduction. *Acta Otolaryng* (Stockh) Suppl *145*
KLEY W 1951 Untersuchung n über d n W berschen Versuch *Z Laryng Rhinol. Otol* *31* 1
KRAINZ, W 1926: Da knoch nleitungsprobl m — xperiment lle Ergebnisse *Z H ls-Na en-Ohrenheilk.* *15* 306
LANGENBECK, B 1934: A propos des théories de la conduction osseuse *Ann Otolaryng* *71* 509
— 1963: *Lehrbuch der p aktischen Audiometrie* Spring V rlag
LEWANDOWSKY M 1907: *Handbuch de Neurologi* *1* Berlin
LINK, B and ZWISLOCKI, J 1951 *Audiometrische knochenleitungsuntersuchungen Arch. Ohr Nas K hlkopfheilk* *16* 347
LUCAE, A 1932 Untersuchung n über di Knochenl itung u deren V rhältnis zur Schallfortpflanzung durch Luft *Z Hals Nasen-Oh enheilk* *31* 356
O o, J and KAWAI, H 1952: The bon co duction thresh ld measurements. *J Acoust Soc Jap* *8* 71
I ALVA, T and OJALA, L., 1955: *Middle ear conduction deafness and bon conducti n. Act Otolaryng* (Stockh) *45* 137
PERLMANN, H B 1947: S me physical properties f th conduction apparatus. *Ann Otol* *56* 334
PICK, J 1901 Tran it Beeinflussung des knlephänomens *W r Klin Wschr* *1* 6
REJTÖ, A 1914 Zur Physiologie der Knochenleitung *Verh Otol Ge* *23*, 269
RUNGE, H 1926: Über Lehre von der Knochenl itung *Z Hals-Nasen-Ohr nhe lk* *3*, 289
SALZMAN M and ERSNER, M 1900: Masking and shadow heari g in bon conduction *Arch Ot laryng* (Chic.) *51* 800
TONNDORF *et al* 1966: Bon conduction studies *Acta Otol yng* (Stockh) S ppl 213.
WANGEMANN H 1933: Beit ag zur Frage der K ochenl itung *Z Hals-Nasen-Oh enheilk* *32* 602.
WEVER, E. G and LAWRENCE, M 1950 Recent in estigation of nd conduction. *An Ot l* *59* 1037
— 1954 *Phy l logical Acoustics* P inceton Univ Press.

221 Old Brompton Road
Lond n S W 5 England

Acta oto-laryngologica 43, 245–251 (1947)

PHYSIOLOGIE DU COMPLEXE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRE

A PROPOS DES HORMONES ET DU STRESS

G. Cambrelin

Bruxelles Belgique

A propos des h rmo es t du stress l uteur établit d abord que les cellules nerveuses t une action double nerveuse t secrétoire, et c'est par son tion secrétoire que l'hypothalamus agit sur l'hypophyse Pour comprendre l complexe hypothalamo-hypophysaire, l'auteur décrit le diencéphale et particulièrement l'hypothalamus et l'hypophyse régula teurs de tout le système hormonal. Les diverses horm nes sont ensuit étudiées avec leurs ctions individuelles et leurs inter-actions. En finale, il étudie le mécanisme d stress qui met en action les diverses glandes endocrines et particulièrement l'hypophyse et la surrénale

Disons avant tout, qu empruntant les ramifications du réseau sanguin, les commandes chimiques endocriniennes s associent au système nerveux qui lui-même peut être secrétoire.

En effet, il existe deux transmissions entre les cellules

1 les transmissions nerveuses,

2° les transmissions chimiques ou secrétoires, mais celles-ci sont commandées par les premières.

On dit même que certaines cellules nerveuses, au lieu de transmettre l'influx nerveux ont une fonction uniquement secrétoire.

D ailleurs, à la jonction entre deux nerfs ou synapse l'extrémité du nerf excité secrète de l acétyl-choline qui va transmettre l'excitation à l'extrémité du nerf suivant.

Dans le système sympathique cette substance chimique de jonction est une hormone classique la Noradrénaline.

De plus les hormones de la partie postérieure de l'hypophyse ou neurohypophyse sont secrétées par d'authentiques cellules nerveuses de l'hypothalamus. Le cas est encore plus net pour la partie médullaire des surrénales qui n est autre qu un ganglion nerveux hypertrophié

A *Comment comprendre la symbiose hypothalamo-hypophysaire qui est à la base de tous les phénomènes hormonaux*

I. *L hypothalamus*

Cushing le qualifiait de cerveau endocrinien.

Le diencéphale ou cerveau intermédiaire se compose 1 du thalamus ou couche optique 2° de l'épithalamus ou région supérieure 3 de l'hypothalamus ou région inférieure.

B *Les hormones*

Les principales sont

1 Celles de l antéhypophyse

a) L hormone thyréotrope ou T S H ou thyreostimuline. Elle agit sur la thyroïde

b) l hormone adrenocorticotrope ou A C.T H Elle excite la medullaire surrénalienne et le cortex surrénalien qui produit la cortisone et les androgènes

c) l hormone gonadotrope ou F S H ou folliculostimuline agissant sur les hormones sexuelles les gonades

d) l hormone somatotrope ou somatotropine ou hormone de croissance ou S T H

e) l hormone lutéinisante L.H

f) l hormone lactogène L.H

2° Celles de la neuro hypophyse associée à l'hypothalamus, agent primordial ocytocine vasopressine antidiurétine (antilipidique) ou A.D.H venues du faisceau hypothalamo-hypophysaire

3 Celles du cortex surrénalien les cortico-stéroïdes

a) la cortisone, la desoxycorticostérone, le cortisol qui sont des hormones de défense

b) la corticostérone et l aldostérone qui ont une action régulatrice sur le système génital

4 Celles de la médullaire surrénalienne l adrénaline

5 Celles de la thyroide la thyroxine et l hormone parathyroïdienne

6 Les hormones sexuelles

a) mâles testostérone androstérone déhydroandrostérone

b) femelles oestrone oestradiol progestérone.

7 L hormone pancréatique hypoglycémiante ou insuline

8 La parotine En plus de son action hypercalcifiante elle a par l entremise de l hypophyse une action indirecte sur les surrénales.

Toutes ces hormones peuvent avoir des interactions entre elles Il est entendu qu un organe à sécrétion interne tel la thyroïde ou l épiphyse n agit pas de son propre chef mais est toujours sous la dépendance d un centre coordinateur supérieur comme l hypophyse ou l'hypothalamus pour la thyroïde, centre superieur qui l oblige à produire telle ou telle hormone suivant les circonstances

Inversement par un mécanisme dit de « feed back » la thyroïde par exemple agit sur son centre directeur l'hypophyse en la forçant à freiner son action *thyreotrope Les relations entre l épiphyse l hypophyse* et les glandes génitales ont été mises en évidence par des cultures de tissu

(méthode de Halpern et Wolf) qui ont montré certaines interactions hormonales.

Des exemples 1) Une injection quotidienne d extrait hypophysaire provoque chez les rats blancs impubères une régression notable des testicules.

2) Lorsqu on introduit des extraits épyphysaires de chevaux dans leur tissu cutané dorsal on assiste à une atrophie des glandes génitales.

Inversement si la glande pinéale ou épiphyse, est détruite, la puberté apparaît plus tôt et les organes génitaux se développent rapidement. D où rélation entre l épiphyse et les gonades.

Mais par quel intermédiaire ces interactions hypophyse épiphyse glandes sexuelles se produisent-elles

Madame Moszkowska par des cultures d organes, a démontré qu il existe un antagonisme entre l épiphyse et l'hypophyse Elle démontre d'abord qu un testicule mis en présence d extrait de lobe antérieur de l'hypophyse est considérablement activé Par contre si une glande mâle d'embryon de poulet est mis en présence d'extrait de lobe antérieur d'hypophyse auquel on ajoute une culture d au moins une épiphyse et demi, l action de l'hypophyse est diminuée si pas inhibée. Ainsi fut démontrée l action de l épiphyse sur les glandes génitales par l'intermédiaire de l'hypophyse.

Donc action stimulante du lobe antérieur de l'hypophyse sur les follicules de l ovaire. Ensuite un mélange de lobe antérieur avec un *concentré* d épiphyse nette atrophie des follicules. Enfin un mélange d'hypophyse avec un liquide dilué d'épiphyse l'hypophyse l'emporte et l ovaire se développe presque normalement Donc réel antagonisme entre les deux.

3° L'hormone thyréotrope de l'hypophyse agit sur la thyroïde qui par la tyroxine influence la corticosurrénale laquelle secrète une hormone androgène existant aussi chez la femme et agissant sur les glandes génitales. Celles-ci vont avoir un effet sur le Ier maillon de la chaîne pour freiner son action

L'hypophyse elle-même par ses diverses hormones agit directement (nous l'avons dit plus haut) sur toutes les glandes endocrines cortico medullo-surrénales, glandes sexuelles, thyroïde etc.

Rappelons que l'A C.T.H., la thyréostimuline, les corticostéroïdes, surtout cortisone et l adrénaline ont une action inhibitrice dans l'allergie tandisque les stéroïdes sexuelles, la thyroxine, la désoxycorticostérone et la somatotropine ont une action stimulante

De plus l A.C.T.H. et la cortisone sont des hormones antiphlogistiques, tandisque la desoxycorticostérone et l'hormone somatotrope sont prophlogistiques. Disons aussi que l'hypophyse dont l importance essentielle n a pas besoin d être soulignée est une glande endocrine dont les troubles sont enrayés pa des hormones extraites des glandes animales il n en est pas de même pour l'hypophyse

Les nain hypophysaires, individus présentant un état intellectuel et physiologique infantile, ne peuvent être améliorés par les traitements hormonaux Quant aux greffes d'hypophyse d'une personne mourant d acci

dent, par exemple elles n ont jamais donné de résultats Seule la technique des greffes embryonnaires (prélevées sur des foetus avortés) a donné des résultats spectaculaires

Les extraits d hypophyse de baleine se sont révélés très actifs, mais la captation en est difficile On aurait rencontré d excellents résultats en U R.S S avec des extraits hypophysaires de singe

Puisque nous parlons de greffes ou d extrait d'hypophyse nous rappelons la puissante activité diabétogène ou insulino-inhibitrice du lobe antérieur de l'hypophyse

On sait que l'hypophysectomie atténue de façon spectaculaire le diabète déclanché chez le chien par l ablation du pancréas Tout récemment dans le traitement de la rétinopathie diabétique on a utilisé avec succès l'hypophysectomie *Et il a été prouvé que mieux que la chirurgie la radiothérapie* transethmoïdale avec une canule a aiguilles d yttrium 90 donnait les meilleurs résultats

C *Le stress*

Nous avons communiqué quelques réflexions sur ce sujet à la réunion du Collegium de 1960 Nous ne les rappellerons pas Disons simplement que dans cette interaction hypophyse-surrénale au cours du « stress » c est la medullo-surrénale et son adrenaline qui agissent tout de suite en alertant l hypophyse et son A C.T H et par ricochet la cortico-surrénale Mais l action de l adrenaline est brève et c est l action de la cortico-surrénale qui est prolongée.

Toutefois en cas de « stress » prolongé ou répété l hypersécrétion de ces diverses hormones se ralentit puis s arrête et c est alors qu on utilise un traitement médicamenteux de substitution On s adresse alors à l adrenaline synthétique ou on substitue l A C T H à la cortisone

Le « stress » prolongé ou répété dû à la vie moderne conduit à l épuisement des organes de défense producteurs d'hormones et de leurs reserves

En cas de choc psychique c est l hypotalamus qui intervient par le canal de l hypophyse postérieure ou neuro-hypophyse qui reçoit la neuro sécrétion de l hypothalamus

Un exemple la schizophrénie nous savons qu à côté de troubles d origine nerveuse il éxiste des troubles d origine hormonale et c est un exemple qui illustre ce que nous disions au début de ce travail à propos des interréactions étroites entre le système hormonal et le système nerveux dans la partie essentiellement chimique du fonctionnement de ce dernier

La schizophrénie est souvent le fait d intellectuels surmenés dont les cellules nerveuses de l encéphale sont « en panne de fonctionnement » On constate à ce moment une surproduction d une certaine substance la serotonine dans les tissus cérébraux.

J ai eu l occasion au cours d un dernier congrès de critiquer la pratique trop abusive des électrochocs et même des comas insuliniques qui est devenue presque une panacée chez beaucoup de psychiatres et qui si

elle réussit parfois, provoque souvent des effects catastrophiques. Je préconisais alors avant d'employer ces méthodes brutales, de faire des traitements hormonaux appropriés et prolongés.

SUMMARY

I th first instance th uthor proves that the nervous cells possess double action—nervous and secretory and that it is by the secretory ction that the hypothalamus cts upon the hypophysis. I order to understand the hypothalamo-hypophysis complex, th author describes the diencephalon and in particular th hypothalamus and th hypophy is, the regulators of th entire hormon system. Next, th various hormones with their individual actions and inter ctions are studied. Finally h studies the stress" mechanism which activates the various endocrine gla ds and in particular the hypophysis and the suprarenal.

ZUSAMMENFASSUNG

Der Autor beweist, dass die Nervenzellen ein doppelte Wirkung haben — I n rvöse Wirkung und ine Absonderungswirkung — und dass der Hypothalamus durch seine sekretorische Tätigkeit f di Hypophyse wirkt. Um die Gesamtheit Hypothalamus Hypophyse zu verstehen, beschreibt der L heber das Dienkephalon, und besonders d n Hypothalamus und die Hypophyse welche das ganze H rmonsystem regulieren Die verschiedenen H rmone mit ihren in dividu llen Wirkunge und mit den Wirkungen die sie untereinander haben, al d untersucht w rd n. Schliesslich wird der Mecha ismus des „Stress" der die verschiedenen endokrinen Drüsen und besonders di Hypophyse und die suprarenale Drüse anregt, beschri ben

14 Rue Paul Lauters Bruxelles, Belgique

ULTRASONIC SELECTIVE HYPOPHYSECTOMY IN CUSHING'S DISEASE, ACROMEGALY AND DIABETIC RETINOPATHY

M ARSLAN
Padua Italy

From the Ear Nose and Throat Department (Head Prof M Arslan) University of Padua

The first results obtained with a new method of cellular selective inhibition of the hypophysis by means of a beam of ultrasounds of 2.5–3.5 watt/cm² (average value) and 3 Mhz frequency are described The method has recently been improved with a new surgical technique and used in a group of patients with Cushing's syndrome acromegaly and diabetic retinopathy The clinical and hormonal improvement obtained with the operation was the same as those obtained with surgical hypophysectomy or intra sellar implantation of isotopes. Inhibition of the hypophysis with ultrasounds does not require any incision nor transfixion of the dura mater of the sella and has the great advantage of giving rise to no post-operative complication whatsoever

The method of ultrasound destruction of the hypophysis, which has been applied by means of an original technique at the Ear Nose and Throat Clinic of Padua University has the advantage of eliminating the drawbacks of surgical hypophysectomy Thus it does not involve opening or perforating the dura mater of the sella does not cause rhinoliquorrhea intracapsular hemorrhages, avoids possible intracranial trans sellar infections (meningitis) and may be repeated several times without any danger

Finally it can achieve different degrees of functional selective inhibition of the different cell types composing the pituitary tissue

As is known other methods, besides surgical hypophysectomy may be employed to destroy the hypophyseal function, for example direct insertion in the sella turcica of radioactive yttrium and gold (Y^{90} Au^{198}) ("radiobiological method (Molinatti)) and stereotactic cryohypophysectomy applied by R W Rand *et al*

As deduced from the data in the literature however these methods may determine post-operative complications, chiefly rhinoliquorrhea lesions of the optic chiasma or of the hypothalamic centers or of the oculomotor nerves meningitis, etc

Molinari Molinari and Ricci performed in our Institute a series of experiments on the histological and hormonal changes produced in laboratory animals by ultrasound irradiation applied at varying intensities and durations.



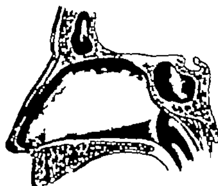


Fig. 1 Col mellar fac ional outl

Fig. 2. Incision of base of columella

Fig. 3. Outline f dissectio of col mella from anterior limit of sept m cart lage

Our experience acquired in the treatment of malignant breast and prostate tumors made us consider the possibility of treating by ultrasound hypophysect my also patient suffering from Cushing s syndrome or acromegaly

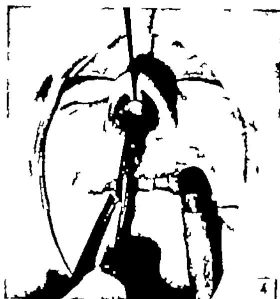
Tl e surgical technique employed consists essentially of the following steps

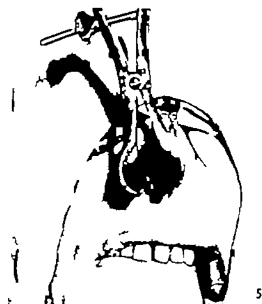
(a) gen ral anesthesia with induced hypotension

(b) \ incision of the n sal columella

(c) v rtical incision f the septum at the level of the anterior margin f the quadrangular cartilage

(d) submucous resection f the middle part of the septum this is mobilized nd lifted to the side f ne of the two nasal fossae so as to unify ntensiv ly the tw n sal fossae now forming a single cavity









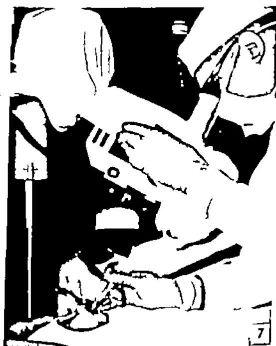


Fig 4 El tl f colum ll

F o. 5 Loose suture fix tl f colum ll t ppe portl f drape

Fig. 6 Radiographi id ntific tl f lls

Fig 7 Use f operating microscope f rem al by ry ref l drilling f th teri r bony wall f the pituit ry fossa

Fig 8 V w f pituit ry thro gh perat r m crose pe

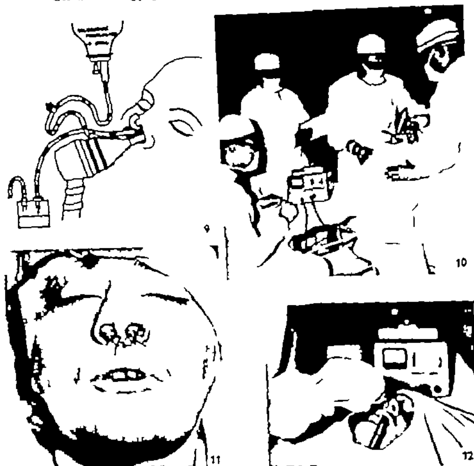


Fig. 9. Diagrammatic view of ultrasonic probe with application on the pituitary capsule with continuous irrigation (at 20°C)

Fig. 10. View of ultrasonic set-up.

Fig. 11. Post-operative closure.

Fig. 12. Second bloodless ultrasonic irradiation which is carried out after 1 2 months if necessary

(*e*) the anterior w ll of the sphenoid sinuses is removed to create a wide route of access to the sphenoidal sinuses

(*f*) very wide opening into the sphenoidal sinuses

(*g*) exact localization of the region corresponding to the sella turcica by X-ray pictures taken during operation

(*h*) removal with a drill, under microscopic control (Zeiss operating microscope) of the postero-superior wall of the sphenoid sinuses

(*i*) the capsular sheath of the pituitary is made free as much as possible

TABLE 1 *Postoperative variations of the level of the urinary corticoids / Variations postopératoires du taux des corticoïdes urinaires / Postoperatorische Veranderungen des Spiegels der Harncorticoide*

	17 ketosteroids (mg/24 hours)		1 hydroxycorticoids (mg/24 hours)	
	Before operation	5 months *after operation*	Before *operation*	5 months *after operation*
G Silvana a. 23	53.4	6 5	36.6	2.7
C. Rosanna a 25	40.0	17.5	12.4	7.8
M Anna a. 40	16.2	4.3	17 7	7..
D Marcella a. 61	28.4	10 2	8.1	1 6

(*j*) application of the irradiating probe, firmly held on the capsule of the hypophysis

(*k*) cooling of the irradiator by circulating physiological saline at room *temperature*

(*l*) irradiation with ultrasound beam having the following characteristics frequency 3 Mhz intensity 2.5 ultrasound watt per cm² (average value) duration of irradiation 20 minutes or more

(*m*) replacement of the anterior septum in its primitive median position

(*n*) accurate suturing of the columellar incision

(*o*) loose packing of the operative cavity (posterior packing is useless)

The irradiation may be repeated by a bloodless procedure one month later when the first dose has been proved insufficient by clinical and hormonal data (Figs 1–12)

The same method was then used in our Institute on 15 cases of Cushing's disease In the first 4 cases, as a precaution we used a smaller ultrasound energy which proved insufficient to inhibit pituitary function

From the 5th case onwards, the dose of the ultrasound energy was increased to an average value of 2.5–3.0 watt per cm² for 20–30 minutes.

Research is in progress to administer still higher doses, always aiming at avoiding complications

The achievement of the desired effect, i e pituitary inhibition was demonstrated by the marked decrease in the 24 hour urinary 17 ketosteroids (Table 1)

Thyroid function was also affected by pituitary irradiation, diminishing considerably in two cases

The complete absence of post-operative complications should be stressed In no case in fact did we observe rhinoliquorrhea paralysis of cranial nerves, meningitis, visual disturbances, hypothalamic involvement or even severe post-operative headaches Many cases had a transitory in

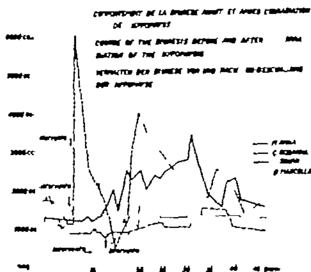


Fig. 13. Intervent — operation.

creasing of diuresis (Fig 13) Only in one case we noted the onset of *diabetes insipidus* about a month later this condition is now under satisfactory hormonal control (with posterior pituitary hormone)

We have operated 3 cases of acromegaly and 1 case of diabetic retinopathy too.

The xcellent post-operative course and total absence of any complica tions confirm first of all the complete harmlessness of direct ultrasound irradiation of the hypophy is, exactly as we observed in patients with bony metastases from carcinoma of the breast or prostate

The intensity of irradiation was such as to produce a sufficient degree of functional inhibition to subsequently induce the progressive disappear nce of the clinical and hormonal signs of the disease this has been con firmed by the results we have so far obtained.

These results were so good, strictly from a clinical point of view to deserve drawing attention to this new surgical and physical method of inhibiting pituitary fun tion.

The patients, who had been suffering from Cushing's syndrome for many years, showed progressively disappearance of the "moon face and f the abnormal fat distribution and hirsuti m on the face and subsequent reduction of the arterial pressure to normal values (Fig. 14) Furthermore, besides disappearance of the signs of corticotropic hypophyseal hyper function, we observed by one case restoration of menstruations which had been absent for two years.

A great advantage of thi method is represented by the fact that, if sign of Cu hing's syndrome should recur in the future direct ultrasound irradiation of the hypophysi can be easily performed by introducing the

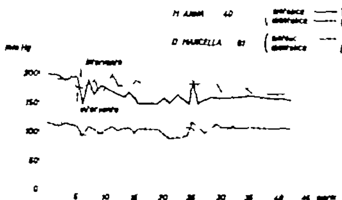


FIG. 14 Intervento = operation Sistolica = systolic Diastolica = diastolic.

ultrasonic sound through one nasal nostril, without further destruction of the soft or bony tissues, in an entirely closed way

As regards the mechanism determining such an evident degree of functional pituitary inhibition it may be deduced, also on the basis of our experimental data, that the complex biological action of ultrasounds induces critical and selective modifications in the molecular and enzymatic systems of those cell lines which elaborate certain pituitary hormones, especially corticotropic and somatotropic ones (Figs 15 and 16) Experiments carried out in our Institute (Ricci) on irradiated pituitary glands of animals have demonstrated that in the area irradiated by the ultrasound beam, all the basophil cells disappear while scarce eosinophil celles, fairly normal in appearance, remain

What concerns the influence of u s irradiation on insulin pituitary regulation endocrinologists who assist our clinical work (G Crepaldi *et al*)[1] have carried out the following observations nine out of fifteen patients with Cushing syndrome have shown elevated fasting blood sugar or a diabetic response to the standard oral glucose test In almost all of these patients the ultrasonic hypophysectomy induced an improvement of the diabetic" condition, demonstrated through the hyperglycemic response to the oral glucose load

The most striking results were obtained studying these patients with the insulin tolerance test actually the abnormal responsiveness to insulin inducing hypoglycemia, when observed was always modified by hypophyseal ultrasonic treatment

---

[1] From the Dept of Internal Medicine of the University of Padova (Head prof G Patrassi)

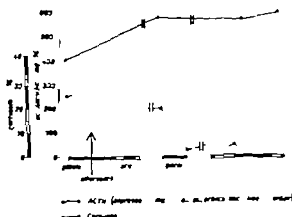


Fig. 14. Intervento = peration. Basale = basic. Giorni = days.
Expressed by scorbic acid mg with the techniqu of US-irradiation.

A patient with diabetic retinopathy has also been treated with our method. Insulin requirement of this 45-year-old woman was 50 to 60 units of insulin a day

One hour after u.s. treatment hypoglycemic coma occurred, promptly controlled with glucose, insulin and hydrocortisone. In the following days a dramatic reduction of insulin requirement had been observed from 50–60 units to 10–20 units a day

The improvement of the clinical conditions of this woman was quite evident in the month following surgery

No significant cardiovascular complications were observed.

As known, diabetic retinopathy consists essentially of mycroaneurysms in the eye, haemorrhagic lesions, soft exudates in the vitreous body and, in the more advanced stages, neoformation of vessels.

The etiology of diabetic retinopathy is very uncertain and none of the hypothesis has produced sati factory results up to now

It has been known for a long time that the removing hypophysis at tennates the di betes (we mention here the dog of Houssay (1920) that once hypophysectomized survived to the pancreatectomy) On the other hand, it is well known today that hypophysis secretes two principal anti-insulinic hormones, particularly the somatotropic hormone and ACTH

The patient we operated had a severe insulin-deprived diabetes which

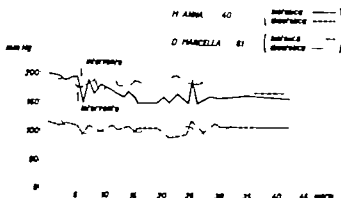


Fig. 14 Intervento = operation Sistolica = systolic Diastolica = diast lic.

ultrasonic sound through one nasal nostril without further destruction of the soft or bony tissues, in an entirely closed" way

As regards the mechanism determining such an evident degree of func tional pituitary inhibition it may be deduced also on the basis of our experimental data, that the complex biological action of ultrasounds in duces critical and selective modifications in the molecular and enzymatic systems of those cell lines which elaborate certain pituitary hormones, especially corticotropic and somatotropic ones (Figs. 15 and 16) Ex periments carried out in our Institute (Ricci) on irradiated pituitary glands of animals have demonstrated that in the area irradiated by the ultra sound beam all the basophil cells disappear while scarce eosinophil celles, fairly normal in appearance, remain

What concerns the influence of u s. irradiation on insulin pituitary regulation endocrinologists who assist our clinical work (G Crepaldi *et al*)[1] have carried out the following observations nine out of fifteen patients with Cushing syndrome have shown elevated fasting blood sugar or a "diabetic" response to the standard oral glucose test In almost all of these patients the ultrasonic hypophysectomy induced an improvement of the "diabetic" condition demonstrated through the hyperglycemic response to the oral glucose load

The most striking results were obtained studying these patients with the insulin tolerance test actually the abnormal responsiveness to insulin inducing hypoglycemia, when observed, was always modified by hypophy seal ultrasonic treatment

---

From th Dept f I t rnal Medicine f the Uni ersity f P d (Head prof G Patrassi)

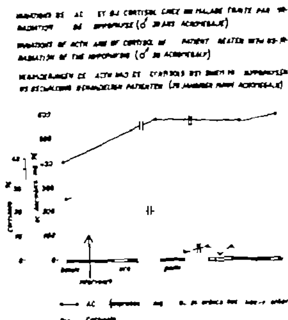


FIG. 15 Intervent = peration. Basale = basic Giorni = days.
Expressed by scorbic acid mg with the tech lque of US-irradiation.

A patient with diabetic retinopathy has also been treated with our method. Insulin requirement of this 45-year-old woman was 50 to 60 units of insulin a day

One hour after u.s. treatment, hypoglycemic coma occurred, promptly controlled with glucose, insulin and hydrocortisone. In the following days a dramatic reduction of insulin requirement had been observed from 50–60 units to 10–20 units a day

The improvement of the clinical conditions of this woman was *quite* evident in the month following surgery

No significant cardiovascular complications were observed

As known diabetic retinopathy consists essentially of myeroaneuryams in the eye haemorrhagic lesions, soft exudates in the vitreous body and, in the more advanced stages, neoformation of vessels.

The etiology of diabetic retinopathy is very uncertain and none of the hypothesis has produced satisfactory results up to now

It has been known for a long time that the removing hypophysis attenuates the diabetes (we mention here the dog of Houssay (1920) that once hypophysectomized survived to the pancreatectomy) On the other hand, it is well known today that hypophysis secretes two principal anti-insulinic hormones, particularly the somatotropic hormone and ACTH.

The patient we operated had a severe insulin-deprived diabetes which

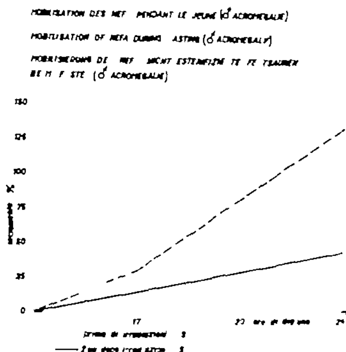


FIG. 16 Decreased mobiliz tion of NEFA during fasting, indicates great reduction of somatotropic (STH) h rm ne

arose more than 15 years before and became later complicated with a severe diabetic retinopathy

Following ultrasonic hypophysectomy we have observed a partial resorption of the exudates of the vitreous body with a moderate amelioration of the visus.

Furthermore ultrasonic irradiation induces a diminished incretion of anti insulinic hormones, as happens for the somatotropic hormone and for ACTH

RESUME

L auteur décrit l application de l'hypophysectomie ultrasonique dans la syndrome de Cushing Les principes, les modalités techniques, expérimentelles et cliniques et les nouveaux résultats de l irradiation ultrasonique sont exposés. Cette méthode d inhibition fonctionnelle de l hypophyse avec l irradiation ultrasonique directe de la glande sans ouvrir la dure mère a donné des excellents résultats et n a determiné aucune complication postopératoire

ZUSAMMENFASSUNG

Es werden die Prinzipien Methoden und Resultate der Ultraschallwellen Chirurgie der Hypophyse bei Patienten mit Cushing Syndrom beschrieben Die neue Technik und die Resultate sind sowohl bei der seit 1964 vor Arslan eingeführten Ultraschallwellen Beschallung zur Hemmung der Hypophysenfunktion mittels Ultraschallwellen Energie sehr positiv und insbesondere ohne unerwünschte postoperative Komplikationen

DISCUSSION

H *Kindler* beglückwünscht Mr Arslan zu seiner neuen Methode Bestehen Vergleiche mit den Erfahrungen und Erf lgen der Elektrocoagulation und der Radioisotopen? Dieses wird in Heidelberg zum Teil seit Jahrzehnten auf An regung von K. H Bauer durch die Hirnchirurgie vorgenommen Der Zugang zur Hypophyse ist dann auf lnem kur en Wege durch das Siebbein von aussen Ein Zielapparat steht zur Verfügung

A. Laskiewicz Congratulating Mr Arslan on his very interesting paper and film, I would like to mention that in 1925 our senior Fellow Prof Antony Pieccchiel, from Prague, used in a few cases of hypophysectomy the modified sublabial approach. Prof Arslan has modified this approach, going higher through the colum lla way Some three years ago I had the opportunity to listen to the very interesting and solidly-prepared paper and film presented at the Royal School of Medicine and the Royal College f Surgeons by the Senior E.N.T Surgeon St. Thomas s Hospital (London) Mr G Bateman, who pointed out that X-ray examination of the right way during the hypophyse operation is an essential point in the technique to approach the anterior part of th hypophysis.

F Escher to M Arslan The whole problem of hypophysectomy in breast cancer is a biological one We want a *tot l* eliminati n This is more difficult to reach than it seems. If we measure one or two stimulated hormones after inter vention, that does not say if the others are still present. The measurement of all stimulated hormones as ACTH, thyrotropic h gonadotropic h., human pro h., and mamma tropin shows that only a good surgical intervention leads to a complete abolition It seems that the ultrasonic method is especially interesting in Cushing disease where we try t reduce a hyperfunction in patients with a long supervival.

Mr Padovan Nous exp imons nos *félicitations* à M Arslan pour ses recherches intéressantes et on peut dire dan un sens aus i *révolutionnaires. Qu'il* nous soit permi de poser quelques question sur ce sujet

1 Est il possible d déterminer e ctement la dose de l'ultrason et sa loca lisation dan l'hypophyse — san endommager les microstructures de l'hypothalamus? En rapport a ec cette question je voudrais dire que notre expérience avec l'hypophysectomie chirurgicale introduite en 1930 par Pr Sercer à la Clinique O.R.L. d Zagreb, par la voie transseptal et modi*fiée par* nous en appliquant l'accès extranasal transethmoïdo-sphén ïdal (semblable à la méthode d Nager) *est très bonne* Notre casuistique comprend plu de 60 cas d'hypophysectomie chirurgicale dont 35 ca de tumeurs intrasellaires *et* 25 cas d'hypophysectomie thérapeutique dans les cas de tumeurs malignes des autres régions. A côté de cela, nou avons fait aussi 23 hypophysectomies radiochirurgicales en appliquant des isotopes rad oactif sous le contrôle d Bildverstärker par la voie extranasale ou endon sale Le dosage de l acti *ité et la localisation* exact est bien connue des travaux de l'école neurochirurgicale *de Heidelberg.* Nos expériences laissent espérer que la méthode radiochirurgicale est en train de *devenir toujours* plus exact

2° M Arslan a-t-il remarqué les changements psychiques consécutifs à l'application de l'ultrason à l'hypophyse? En connexion avec cette question je voudrais

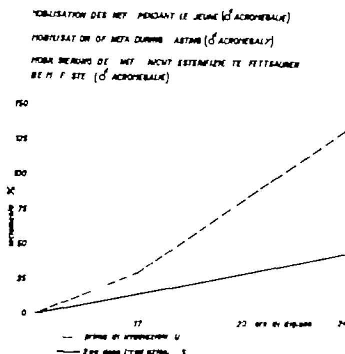


FIG. 16 Decreased mobilization of NEFA during fasting, indi ates great reducti of somatotropi (STH) hormone

arose more than 15 years before and became later complicated with a severe diabetic retinopathy

Following ultrasonic hypophysectomy we have observed a partial resorption of the exudates of the vitreous body with a moderate amelioration of the visus.

Furthermore, ultrasonic irradiation induces a diminished incretion of anti insulinic hormones, as happens for the somatotropic hormone and for ACTH

RESUMÉ

L auteur décrit l application de l'hypophysectomie ultrasonique dans la syndrome de Cushing. Les principes les modalités techniques, expérimentelles et cliniques et les nouveaux résultats de l irradiation ultrasonique sont exposés. Cette méthode d inhibition fonctionnelle de l'hypophyse a ec l irradiation ultrasonique directe de la glande sans ouvrir la dure mère a donné des excellents résultats et n a déterminé aucune complication postopératoire

ZUSAMMENFASSUNG

Es werden die Prinzipien Methoden und Resultate der Ultraschallwellen Chirurgie der Hypophyse bei Patienten mit Cushing-Syndrom beschrieben Die neue Technik und die Resultate sind sowohl bei der seit 1964 vor Arslan eingeführten Ultraschallwellen Beschallung zur Hemmung der Hypophysenfunktion mittels Ultraschallwellen-Energie sehr positiv und insbesondere ohne unerwünschte postoperative Komplikationen

DISCUSSION

W Kindler beglückwünscht Mr Arslan zu seiner neuen Methode Bestehen Vergleiche mit den Erfahrungen und Erfolgen der Elektrocoagulation und der Radioisotopen? Dieses wird in Heidelberg zum Teil seit Jahrzehnten auf Anregung von K. H. Bauer durch die Hirnchirurgie vorgenommen Der Zugang zur Hypophyse ist dann auf einem *kurzen* Wege durch das Siebbein von aussen Ein Zielapparat steht zur Verfügung.

A Laskiewicz Congratulating Mr Arslan on his very interesting paper and film, I would lik to mention th t in 1925 our senior Fellow Prof Antony Plecechtel, from Pr gue, used in a few cases of hypophysectomy the modified sublabial approach. Prof Arslan has modified this approach, going higher through the columella way Some three years ago I had the opportunity to listen to the very interesting and solidly-prepared paper and film presented at the Royal School of Medicine and the Royal College of Surgeons by the Senior E.N.T Surgeon, St. Thomas's Hospital (London) Mr G. Bateman who pointed out that X-ray examination of the right way during the hypophyse operation is an essential point in the technique to approach the anterior part of the hypophysis.

F Escher to Mr Arslan The whole problem of hypophysectomy in breast cancer i biological on We want *total* elimination This is more difficult to reach than it seems. If we measure one or two stimulated hormones after intervention, that does not say if the others are still present. The measurement of all 5 stimulated hormones as ACTH thyrotropic h., gon dotropic h human pro h., and mamm tropin shows that only a good surgical intervention leads to a complete abolition It seems that the ultrasonic method is especially interesting in Cushing disease where we try to reduce a hyperfunction in patient with a long supervival

M Padovan Nous exprimons nos félicitations à Mr Arslan pour ses recherches intéressantes et on peut dire dans un sens aussi révolutionnaires. Qu'il nous so t permi d poser quelques question sur ce sujet

1 Est-il possible de déterminer exactement la dose de l'ultrason et sa localisation dan l'hypophyse — sa s endommager les microstructures d l'hypothalamus ? En rapport vec cett question je oudrais dire que notre expérience avec l'hypophysectomie chirurgicale introd ite en 1928 par Pr Sercer à la Clinique O.R.L. de Zagreb par la voie *transseptale* et modifiée par nous en ppliquant l'accès xtranasal transethmoïdo-sphénoïdal (semblable à la méthod de Nager) *est trè bonne* Notre casuistique comprend plus d 60 cas d'hypophysectomie chirurgicale dont 35 cas de tumeurs intrasellaires et 25 cas d'hypophysectomie thérapeut que da les cas d tumeurs malignes des autres régions. A côté de cela, ous avon fait aussi 23 hypophysectomies radiochirurgicales en ppliquant des isotopes radioactif sous le contrôle d *Bild erstä ker* par la voie extranasale ou endonasale Le dosage de l'acti ité et la localisation exacte est bien connue des tra ux de l'école neurochirurgicale d Heidelberg. Nos expériences laissent espérer que la méthode radiochirurgicale est en train de d venir toujours pl exacte

2° Mr Arslan a-t-il remarqué les changements psychiques consécutifs à l'application de l'ultrason à l'hypophyse? En connexion avec cett question, je voudrais

dire que les travaux de notre clinique ont montré que les interventions sur l'hypophyse causent des changements psychiques dus non seulement aux brusques perturbations endocrinologiques, mais aussi à l'œdème de l'hypothalamus. Cela prouve aussi quelques-uns de nos cas cliniques de sphénoïdites suppuratives qui ont provoqué (par des liaisons vasculaires bien connues entre la muqueuse du sinus sphénoïdal et l'hypothalamus) l'œdème de la région hypothalamique

J Angell James I would like to add my tribute to Mr Arslan for his important paper We have been investigating the effects of ultrasound on the hypophysis for several years We found that the power required to alter the metabolism of common tissue cells was at least 8 watts/cm²

Mr Arslan stated that the U.S power he uses is 2.5 watts/cm² Would he please state if this is correct or did he mean 2.5 watts? The difference between these measurements is considerable With modern refinements in technique there is very little risk of cerebrospiral fluid leak after surgical hypophysectomy The main interest in the use of U.S therefore lies in the possibility of selective action on different groups of cells.

In our work we had the impression that at relatively high U.S intensities the acidophil cells were more susceptible than the basophil. Prof Arslan reports that the basophil cells were more susceptible

In these specific actions there may be great possibilities but much further research is needed Finally is Prof Arslan certain that with the technique he uses there is no risk of penetration of the U.S through the dorsum sellae in cases in which the bone is abnormally thin?

In experiments with *post mortem* specimen using U.S at 3.5 megacycle frequency we found that there was a significant passage of U.S through the thinner types of dorsum sellae

We have therefore raised the frequency of our U.S transducers to 9 megacycles to reduce the penetration and to concentrate the effect in the adenohypophysis.

G H Bateman to Mr Arslan The biological response of individuals to ultrasound is variable This is shown by the fact that during ultrasonic destruction of the labyrinth the reactions of the labyrinth must be observed during the operation in order to give the correct exposure to that patient

How then is it possible to expect uniform results in ultrasonic irradiation of the pituitary where there is no method of monitoring the biological effect during the operation?

Arslan (Reply) Zu Kindler Ich habe keine Erfahrung mit der Methode von Elektrokoagulation der Hypophyse

to Escher The endocrinologists of our team (G Crepaldi and F Avogaro of the Dpt for Endocrinology of the Univers. of Padova) are appointed for the biological effects obtained by our irradiated patients. Our method leads to a complete abolition of the multiple hormonal functions of the pituitary It is the safest method and is especially important in diseases which do n t endanger life (as Cushing acromegaly etc)

à M. Padovan 1re question Oui, nous savons exactement la direction et les limites du faisceau ultrasonique dans l'hypophyse Notre équipe est toujours assistée par un physicien qui fait le calcul exacte de la longueur d'onde de l'énergie etc C'est déjà 10 ans que nous utilisons ces calculs dans l'irradiation

du labyrinthe des malades ménièriques et dans le labyrinthe le problème de la pénétration et des limites des ondes ultrasoniques est bien plus important que dans l'irradiation de l'hypophyse. 2e question nous n vons jamais observé chez nos malades des changements psychiques, ni des troubles hypothalamiques, parce que le faisceau ultrasonique est exactement calculé paravant, de façon qu'il n pénètre jamais comme f isceau compacte au delà du plafond de la sella.

to Angell James ( ) The energy employed for pituitary irradiation is 2.5–3.5 watt/cm² as average value (*b*) Selectivity of cellular lesions after ultrasound irradiation depends strictly on four parameters (1) frequency (2) energy (3) size f the irradiated surface (4) irradiation time (a 5th parameter is th specific sensibility of a certain type of cells, against ultrasound) this fact ex plains the different results obtained in this field by different authors. I agree with A. James that much further research is needed (*c*) I can't exclude that in ou patients some ultrasound waves ha e penetrated through sellar dorsum what w are sure about is that not even in one case we noticed a *clinical* picture f suprasellar or hypothalamic involvement. I am very excited to hear that A. James and his collaborators are now trying to apply ultrasound at 9 Mh frequency perhaps they will find by this way a solution of the many problems still existing in this field.

t Batema If hormonal d fi iency appears after ultrasonic irradiation this means that hypophysi was inhibited We have seen in nearly 50 cases of ad vanced breast cancer that bon metastases had by X-ray checking, disappeared this is the best argument t state the efficiency of ultrasound. Moreover it is possible t apply a method of monitoring the biological effect during the operation our collaborating endocrinologists could measure the blood level of cortisol during the irradiation and they found that its rate decreased already during the operation.

E.N.T Departm t, U iversity of Padua, Padua, Italy

Acta oto-laryngologica 63 264–267 (1967)

THE QUANTITATIVE MEASUREMENTS OF MUCIN IN THE UPPER RESPIRATORY TRACT

M Pražić and K Weber
Zagreb Yugoslavia

From the Clinic of Otorhinolaryngology (Head Prof B Gnjić) and the Institute for Forensic Medicine (Head Prof V Palmović) Medical Faculty University of Zagreb

With our own method for the quantitative measurement of mucin in mucous the behaviour of mucin in mucous through the whole upper respiratory tract is analysed not only with normal persons but also with persons who snore during the night

The ciliary epithelium of the upper respiratory tract can realise its function only under the participation of the layer of mucous which covers the entire surface of the upper respiratory tract This mucous layer at the ciliary epithelium from the beginning to the end of life floats down to the pharynx The mucous consists of mucin and serin but it is evident that the main role of the mucous lies in its viscosity but the real viscous quality of mucous depends on mucin and not on serin All earlier researches of the ciliary epithelium of the upper respiratory tract were performed only in the morphological analysis of cell elements but no attention was paid to the mucous itself Nevertheless, the mucous as the covering layer of the ciliary epithelium of the respiratory tract is the most important factor and *conditio sine qua non* for the normal functioning of the respiratory epithelium If the production of mucous ceases the ciliary epithelium layer will immediately stop its function

It is known that the production of mucous in different pathological conditions changes not only in qualitative but probably also in a quantitative sense But if there did exist any oscillations of values of mucin earlier they were not known

In our earlier paper which we delivered at the last meeting in Edinburgh we pointed out the fact that the behaviour of mucin was not explored because there existed no method for the quantitative measurement of mucin Mucin with its quite specific biochemical properties could be neither directly nor indirectly measured with any quantitative analytic method. We elaborated a special turbidimetric method for quantitative measurement of mucin in the mucous This method we explained in detail in our paper in Edinburgh With this method we performed a series of

TABLE 1

1 hr before the application of adrenalin	15 min after the application of adrenalin	2 hr after the application of adrenalin	4 hr after the application of adrenalin	
1.490	2.743	0.118	1.454	Nasal cavity
1.863	2.166	0.338	1.621	Epipharynx
1.725	2.896	0.432	1.000	Mesopharynx
1.873	2.324	0.071	1.141	Hypopharynx

measurements of mucin in the mucous of the nasal cavity. We stated that the production of mucin in the mucous of the nasal cavity varies rather widely not only with different persons but also with the same person during the day and, therefore, there does not exist any fixed value of mucin in the mucous of the nasal cavity. We could not state any ground or rules for these variations, not even under normal conditions. We could state only that the prerequisite for the normal production of mucin must be the normal and not aggravated respiration through the nasal cavity. It is obvious, therefore, that the production of mucin depends on impulses of parasympatic secretore filaments on seromucinous glands in the submucosal area.

In our further investigations we decided to ascertain the behaviour of the quantity of mucin in the whole upper respiratory tract which means not only in the nasal cavity but also in the epipharynx, mesopharynx and hypopharynx and to ascertain the real picture about the quantitative behaviour of mucin in the mucous through the whole upper respiratory tract.

In these investigations we could state that the values of mucin in the mucous through the whole respiratory tract lie at the level of normal variations which we could find in our earlier measurements of mucin of mucous in the nasal cavity.

It is known that the parasympathicomimetic drugs raise the production of mucous in its *global* sense of course and the parasympathicolytic drugs lower this production, but how does mucin behave during the raising or lowering of the production of mucin what is with its quantitative reference to serin in the mucous was not known.

We performed therefore a series of experiments with adrenalin and with atropin and we obtained the following results (Table 1). As one can see before the application of adrenalin the values of mucin in mucous varies at the normal level through the whole upper respiratory tract. Fifteen minutes after the application of adrenalin these values are evidently higher. Two hours after the application of adrenalin the values of mucin have fallen to a very low level through the whole upper respiratory tract. Four hours later the values of mucin in mucous returned to the level which we found in the beginning of our experiments.

TABLE 2

1 hr before the appli cation of atropin	15 min after the appli- cation of atropin	4 hr after the appli cation of atropin	8 hr after the appli- cation of atropin	
2,420	0.363	0 497	1 480	Nasal cavity
2,311	0 149	0 579	1 063	Epipharynx
1 180	0.268	0.338	1 725	Mesopharynx
1.531	0 165	0.071	1.873	Hypopharynx

In the experiments with atropin we got quite opposite results (Table 2) The values of mucin in the mucous lowered very markedly but it lasted rather long i e *eight hours after the application of atropin until the* quantities of mucin reached their normal values

Our investigations showed that there exists a certain secretory rhythm of oscillations in the production of mucous as a whole and of mucin

In our earlier investigations we stated that the persons who snore during the sleep at night have during the day normal values of mucin in the mucous of the nasal cavity but immediately before going to bed and after awakening in the morning we found low values of mucin Such oscillations of values of mucin in mucous we could not find with persons who do not snore We decided therefore to continue our earlier investigations in an enlarged way

We measured the values of mucin in mucous at the same time from the nasal cavity epipharynx mesopharynx and hypopharynx several times through 24 hours We performed these measurements with several persons who snore and we must point out that the results with all snorers are identical in the frame of oscillations with those given in our earlier investigations During the day we found that with snorers the values of mucin are at the same level as with people who do not snore during the night The oscillations of values of mucin with snorers during 24 hours are as follows (Table 3) In this table one can see that the snorer has during the day quite normal values of mucin in the mucous through the

TABLE 3

10 hr/ (a.m)	4 hr/ (p m.)	Before going to bed	After the beginning f snoring	12 hr/ (p m.)	4 h / (a.m)	Aft wakening	
2.000	1 600	1 091	0 49	0.223	0 389	1 203	Nasal ca ity
1 675	1 607	0 810	0 933	0.264	0 408	1 1 3	Epipharyn
1 705	1 865	0 783	0.264	0.358	0 170	1 231	Mesopharyn
1 818	1 480	0 05	0 196	0.336	0.320	1 136	H popharynx

whole upper respiratory tract. Before going to bed the values dropped and through the whole night remained at the very low level which remained low until the awakening when values began to raise again

When we administered minimal quantities of adrenalin to the snorer during the night, fifteen minutes later we could see the evident raising of the value of mucin Unfortunately not every patient who received adrenalin could fall asleep later on through all the remaining night. A high level of mucin in such cases lasted only for one hour and then it began to diminish slowly

The decrease of the values of mucin in mucous of the whole upper respiratory tract with people who snore is accompanied with a characteristic dry aspect of the mucous membrane in the whole epipharynx, mesopharynx and hypopharynx. This cannot be the result only of the lowering of global quantity of the mucous but also the result of lowering the quantity of mucin in the mucous. Therefore, the mucous becomes mostly serous, i.e. watery and because of flow of the inspired and expired air comes to the steadier evaporisation and to the thinning of the mucous layer which covers the whole respiratory tract.

The fact of lowering the values of mucin in the mucous connected with the evaporisation of the remaining serous part of mucous is the starting point for the explanation of the mechanism of snoring.

Cli ic f Otorhinolaryngology
Medical Faculty U iversity f Zagreb
Zag b Yugoslavia

Acta oto-laryngologica 63 268–272 (1967)

DIE VERÄNDERUNGEN AN DER RESPIRATIONSSCHLEIMHAUT DER RATTEN BEIM EXPERIMENTELLEN HYPERTHYREOIDISMUS

B GUŠIĆ, B FEMENIĆ, J LAKIĆ, N RICS und V KONIĆ-CARNELUTTI
Zagreb Jugoslawien

Aus der Otolaryngologischen Klinik (Dir Prof Dr B Gušić) und dem Physiologischen Institut (Dir Prof Dr V Allegretti) der Medizinischen Fakultät in Zagreb

An der Tagung des Collegiums in Würzburg haben wir die Veränderung an der Respirationsschleimhaut der Trachea der Ratten beim experimentell hervorgerufenen Hypothyreoidismus beschrieben Bei dieser Gelegenheit haben wir festgestellt dass die einzelnen Veränderungen an der Respirationsschleimhaut chronologisch einen einheitlichen Prozess darstellen. Die Reaktionsweise der Respirationsschleimhaut ist für sie charakteristisch obwohl die Art des Reizes der diese Reaktion hervorruft verschiedenartig sein kann

Als logische Fortsetzung der genannten experimentellen Arbeit wollten wir die Respirationsschleimhaut auch bei experimentell hervorgerufener chronischer Hyperthyreoidose untersuchen Vor mehr als 20 Jahren hat Hütteroth denselben Weg eingeschlagen Nach siebentägiger Verabreichung eines Schilddrüsenpräparates an Meerschweinchen konnte er nur leichte Veränderungen der Nasenschleimhaut feststellen eine Anämie der Schleimhaut und eine mässige Atrophie der Drüsen In der vorliegenden Arbeit haben wir nicht die Nasenschleimhaut sondern die der Trachea untersucht Wir waren nämlich der Meinung dass wir dadurch viele unerwünschte im Laufe des Experimentes auftretende äussere Einflüsse auf die Schleimhaut ausschalten könnten Da sich ausserdem unser Experiment über einen weit längeren Zeitraum erstreckte war ein bedeutend ergiebigeres Bild der Veränderungen der Respirationsschleimhaut zu erwarten Besonders interessierte uns aber die Frage der Abhängigkeit dieser Veränderungen von der Art des angewendeten Reizes

MATERIAL UND METHODEN

Für unsere Experimente wurden männliche Ratten vom VM Zuchtstamm (Abkömmlinge der Wistarratten) verwendet Zu Beginn des Versuches waren die Tiere etwa 3 Monate alt ihr Körpergewicht schwankte zwischen 220 und 310 g Nach der Methode der zufälligen Auswahl wurden

Dies[illegible] Arbeit wurd[illegible] d[illegible]rch di[illegible] [illegible] Jugoslawischen F[illegible]nd f[illegible] di[illegible] Förd[illegible]ru[illegible]g d[illegible] wi[illegible]ssensch[illegible] Arbeit [illegible]m[illegible]gl[illegible]ht

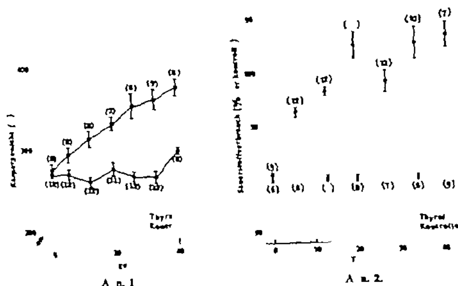


Abb. 1 Das Körpergewicht der normalen (O) und hyperthyreotischen (●) Ratten. Mit t l erte ± Standardf hier der Mittelwert I Klammern die Zahl der Tiere.

Abb. 2. Der Sauerstoff erbrauch bei normalen (O) nd hyperthyreotischen (●) Ratten. Berechnet al Liter per Quadratmeter l der St nde und sgedrückt in Perzenten der Kontroll ert Mit lwert ±Standardf hier der Mittelwert I Klammern die Zahl der Tiere

sie in 2 Gruppen eingeteilt. Einer Gruppe (25 Ratten) wurde ein Schild drüsenpräparat mit der Standardlaboratoriumsnahrung verabreicht Auf *100 g* fertiger Nahrung wurde 1 0 g getrockneter Schilddrüsensubstanz (Thyral" Prolek, Beograd) beigefügt Nachdem die Versuchstiere dieses Futter konsumiert hatten wurde ihnen noch gewöhnliches Laboratoriums futter zugänglich gemacht. Die individuelle Tagesdosis lag bei 0,2 g getrockneter Schilddrüsensubstanz. Wir möchten besonders hervorheben, dass wir den Vitamingehalt im Standardfutter nicht gesteigert haben. Die andere Gruppe (18 Tiere) diente als Kontrolle und erhielt nur Standardfutter

Je 2 Versuchstiere aus jeder Gruppe wurden nach 1 2, 3, 4 6 und 8 Wochen nach dem Beginn des Experimentes geopfert Die Ratten aus der experimentellen Gruppe überlebten nicht die zehnte Woche. Im Laufe des Experimentes wurde das Körpergewicht der Versuchstiere regelmässig kontrolliert Der Sauerstoffverbrauch wurde nach der Methode McLagan und Sheahan in der Modifikation nach Tomich und Woollett untersucht. Die Tiere wurden durch einen Schlag auf den Kopf getötet. Unmittelbar danach wurde die Schilddrüse und die Trachea entfernt sie wurden dann in einer 4% igen F rmaldehydlösung fixiert. Die 10 Mikron dicken histologischen Schnitte der Trachea wurden mit Haemalaun Eosin und nach der Mallory Methode gefärbt.

ERGEBNISSE

Das Korpergewicht der Versuchstiere war seit dem sechsten Tag und weiter bis zum Ende des Experimentes bei der experimentellen Gruppe bedeutend niedriger und der Sauerstoffverbrauch bedeutend hoher als bei der Kontrolle Dies und auch die Tatsache dass die Tiere der Versuchsgruppe die zehnte Woche des Experimentes nicht überlebt haben weisen *auf einen hohen Grad der Hyperthyreoidose*

Die Trachealschleimhaut zeigte 7 Tage nach Beginn des Experimentes noch keine pathologischen Veränderungen Erst nach 14 Tagen konnten wir eine kleinzellige Infiltration in der Submukosa und leere intraepitheliale Drüsen finden Zu dieser Zeit zeigte das zylindrische Epithel noch keine Veranderungen Nach dem 21 Tag haben wir eine papilläre Hypertrophie des Flimmerepithels gefunden Die Drusen übten ihre volle Funktion aus (mucinose Korperchen sind in den Drüsen sichtbar) eine Kleinzellen infiltration ist auch anwesend Bei den Tieren die wir am 28., 42 und 56 Tag nach dem Beginn des Experimentes geopfert haben ist der Befund identisch eine Beschädigung des Flimmerepithels die wir als degenerative *Veränderung bezeichnen konnen die Drüsen sind leer in der Submukosa* gibt es keine Kleinzelleninfiltration aber eine Fibrosis ist angedeutet

SCHLUSSFOLGERUNG

Wenn wir jetzt auf die zu Beginn erwähnte Behauptung von dem Verhältnis zwischen Reiz und Reaktion der Respirationsschleimhaut zurück greifen dann sind wir der Meinung dass der Prozess im wesentlichen sowohl bei Hypothyreoidose als auch bei der Hyperthyreoidose fast der gleiche ist das Endresultat sind immer degenerative Erscheinungen am Flimmerepithel Veränderungen der Drüsenfunktion und eine angehende Fibrosis der Submukosa Um den Mechanismus der Entstehung der Veränderungen selbst zu erklären wären weitere Experimente notwendig

SUMMARY

A histological study of the tracheal respiratory mucosa of rats which received dry substance of the thyreoid gland (Thyral) was performed This investigation revealed papillary hyperplastic changes of the respiratory epithelium with

Abb. 3 Di Trach alschl imhaut der Ti re di h 14 T g geopf rt w rd Kl inz l lig I filtration i der Subm kosa n ben i m n rm l l d sch Ep th l

Abb. 4 Di Tra healschl imhaut der Tiere di h 21 T g geopfert w rd l pill re Hypertrophi des Flimmerepithel und ein Klei ll n f lt t

Abb. 5 Die Tra h lsel l imh ut der Ti re di na h 56 T g geopfert wurd Beschä digu g des Flimmerepith l und a ged utet F brosi


3


4


5

increased activity of the intraepithelial glands and round celled infiltration but this was observed only for a short period of time After that time the degeneration of respiratory epithelium with hypofunction of the glands and slight increase of connective tissue was proved These experimental findings are discussed

LITERATUR

GUŠIĆ B FEMENIĆ, B LAKIĆ J RICK, N und KOVIĆ-CAR ELUTTI, V 1965: Die Veränderung n an der Respirationsschl imhaut der Ratt n bei experim nt llem Hypothyreoidismus. Acta Ot laryng (Stockh) 59 210
HÜTTEROTH R 1947 H rmoneinwirkungen auf die Nas Leipzig

Prof B Gušić Malinova 21
Zagreb Jugosl wien

Acta oto-laryngologica 63, 373–378 (1967)

ON THE CHANGES OF THE LUMEN OF THE BRONCHI DURING RESPIRATION AND COUGH

E. Huizinga

Groningen, The Netherlands

From the Department of Otolaryngology (Head: Prof. P. E. Hoeksema) University of Groningen

It is not generally known that the changing of the lumen of the bronchi in respiration and coughing depends on two factors: (1) the changes of the volume of the lung and (2) the pressure differences of the air inside and outside the bronchi. They can also be distinguished in (1) the static and (2) the dynamic factor. Both factors produce a widening of the bronchi in inspiration and a narrowing in expiration. But there is also a difference. The static factor acts more on the smaller bronchi and the dynamic factor acts more on the larger bronchi. This is very pronounced in a cough. There is still much difference of opinion about what is happening in a cough. The conceptions of Stutz are confirmed: the narrowing of the large bronchi in a cough is of physiological importance.

Incorrect statements, taken over by authors during many years, are also found in the literature on the physiology of the bronchi. First example: "The bronchi lengthen and widen in inspiration; they shorten and narrow in expiration." It is hard to understand how a bronchus can become longer and wider at the same time (one only has to think of a rubber tube pulled longitudinally). The explanation is simple. Highly neglected in literature is the work of Marcus & Hüber (1927, 1928, 1932) on the architecture of the bronchial tree. There is no lengthening of the bronchi: they are built in spirals, which are unrolled during inspiration. This mechanism is clearly visible on films made during respiration after bronchography.

There is still much difference of opinion as to the explanation of the widening and narrowing of the bronchi, a change which can be extremely large. From a teleological point of view it is of course very tempting to assume here, as many authors do, a function of the bronchial muscles. It is a so well-developed apparatus that it is hard to accept that contraction would only be of importance in pathology (asthma). But in spite of many experiments there is no convincing evidence that the widening and narrowing of the bronchi during respiration are due to a relaxation or a contraction of these muscles.

The lumen changes of the bronchi can be explained by two factors. A distinction must be made between what we may call the *static factor*

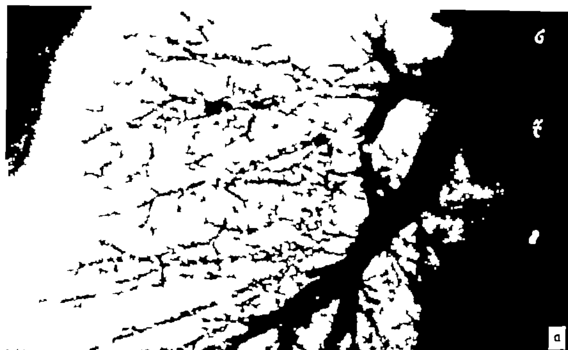


Fig 1 *a* Man 27 years. Maximal expiration

which causes changes by the volume variations of the lung and the *dynamic factor* which causes changes by the pressure differences inside and outside the bronchi Here we have another example of an incorrect statement the first factor is often neglected in the literature It started with Brünings (1910) who was one of the first to give a good description of what happens in the bronchi during respiration He neglected totally the static factor and for the dynamic factor he took the pressure differences ten times too large

The two factors are co-operating The volume of the lung in deep inspiration can be 3–4 times larger than in deep expiration which gives a radial traction on the walls of all the bronchi During inspiration the pressure outside the bronchi is always lower than inside the bronchi which makes the bronchi also wider (during expiration it is just the contrary) There is a remarkable difference in the effect of the two factors, the first working more on the peripheral bronchi the latter more on the larger bronchi this difference is not so well known in the literature Thanks to a very intimate collaboration with the Department of Röntgenology of Prof Dr J R Blickman we were able to examine a great number of patients The X ray photographs of Figs 1 and 2 were chosen from a large collection made at this department They always showed more or less the same result There were differences only in quantity not in quality

Bronchography made it possible to study the lumen changes also from the bronchi at the periphery (Huizinga 1937) Figs. 1 *a* and 1 *b* are the bronchograms of a man 27 years of age taken in maximal expiration (1 *a*)

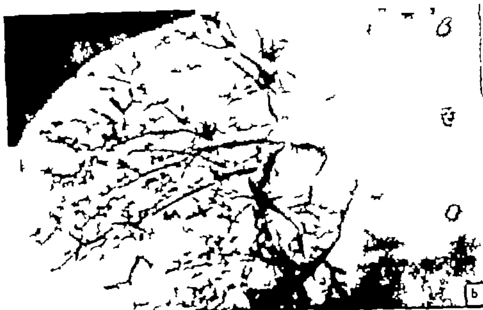


FIG. 1 *b*. As 1 *a*, maximal inspiration.

and maximal inspiration (1 *b*). The radios were taken at a distance from the tube of 2 m in order to get the right diameters. At that moment the breathing was totally stopped so that the pressure differences could be excluded. The thoracic vertebrae are indicated by a number. There is already a remarkable difference of the lumen of the larger bronchi, but this difference is much more pronounced at the periphery—the diameter of smaller bronchi in inspiration is often 2–3 times as large.

During deep respiration and especially in a cough large displacements of air are possible in a very short time, which can give an enormous flow of air. There are large individual differences. This is one of the reasons why figures given in the literature also differ so much. Another reason is that with the old techniques it was difficult to carry out exact measurements. Dr. G. J. Tammeling, a collaborator of Prof. N. G. M. Orie of the Department of Pneumonology, was kind enough to make some curves with a modern apparatus, the pneumotachograph of Fleisch, which registrates at the same time the volume displacement of air and the air-flow. An optimal result of a very strong cough was a displacement of air of no less than 2.6 l, the air-flow was 11.2 l/sec.

More important of course is the speed of the air-current. This could be calculated easily if we knew the exact diameter of the trachea and the bronchi. But we can only make an estimation, as several authors did. In any case the speed is very large, probably surpassing the speed of a hurricane. It depends a great deal on the narrowing of the larger air way due to the pressure differences in the thorax, which can be very large. Here also are great individual differences.

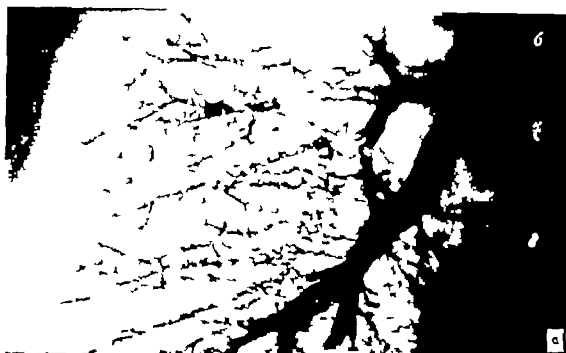


Fig 1 *a* Man, 27 years. Maximal expiration

which causes changes by the volume variations of the lung, and the *dynamic factor* which causes changes by the pressure differences inside and outside the bronchi Here we have another example of an incorrect statement the first factor is often neglected in the literature. It started with Brünings (1910) who was one of the first to give a good description of what happens in the bronchi during respiration He neglected totally the static factor and for the dynamic factor he took the pressure differences ten times too large

The two factors are co-operating The volume of the lung in deep inspiration can be 3–4 times larger than in deep expiration which gives a radial traction on the walls of all the bronchi During inspiration the pressure outside the bronchi is always lower than inside the bronchi which makes the bronchi also wider (during expiration it is just the contrary) There is a remarkable difference in the effect of the two factors the first working more on the peripheral bronchi the latter more on the larger bronchi this difference is not so well known in the literature Thanks to a very intimate collaboration with the Department of Röntgenology of Prof Dr J R Blickman we were able to examine a great number of patients The X ray photographs of Figs 1 and 2 were chosen from a large collection made at this department They always showed more or less the same result There were differences only in quantity not in quality

Bronchography made it possible to study the lumen changes also from the bronchi at the periphery (Huizinga 1937) Figs 1 *a* and 1 *b* are the bronchograms of a man 27 years of age taken in maximal expiration (1 *a*)



FIG. 1 b As 1 maxim l inspiration.

and maximal inspiration (1 *b*) The radios were taken at a distance from the tube of 2 m in order to get the right diameters At that moment the breathing was totally stopped so that the pressure differences could be excluded The thoracic vertebrae are indicated by a number There is already a remarkable difference of the lumen of the larger bronchi, but this difference is much more pronounced at the periphery—the diameter of maller bronchi in inspiration is often 2–3 times as large.

During deep respiration and especially in a cough large displacements of air are possible in a very short time which can give an enormous flow of air There are large individual differences. This is one of the reasons why figures given in the literature also differ so much. Another reason is that with the old techniques it was difficult to carry out exact measurements. Dr G J Tammeling, a collaborator of Prof N G M Orie of the Department of Pneumonology was kind enough to make some curves with a modern apparatus, the pneumotachograph of Fleisch, which registrates at the same time the volume di placement of air and the air flow An optimal result of a very strong cough was a displacement of air of no less than 2.0 l, the air-flow was 11.2 l/sec.

More important of course is the speed of the air-current. This could be calculated ea ily if we knew the exact diameter of the trachea and the bronchi But w can only make an estimation, as several authors did. In ny case the speed i very large probably surpassing the speed of a hur ricane It depends a great deal on the narrowing of the larger air-way due t the pres ure differences in the thorax, which can be very large Here also are great individual differences.



Fig 2 a. M n, 44 years Deep in pirati n

A cough is a very dynamic event deep inspiration pression during $\pm 1/4$ sec with a closed glottis, involving a high pleural pressure up to $+100$–150 mm Hg The glottis is opened and also in a very short time of $1/4$–$1/2$ sec a large quantity of air is expelled During this short time the pression in the bronchi and the trachea decreases rapidly from $+100$–150 mm Hg (at a certain moment everywhere in the thorax this high pressure



FIG. 2 b Same ma as F g. 2 a. Cough.

must be present) until almost the pressure of the atmosphere In the initial phase of the cough there is still a high pressure at the periphery The pressure in the larger bronchi is much lower Since all the large bronchi are also surrounded by alveoli, the effect here is much more pronounced. This is a theoretical contemplation but radiography demonstrates that it really happens in the way as was described, especially by Stulz (1930)

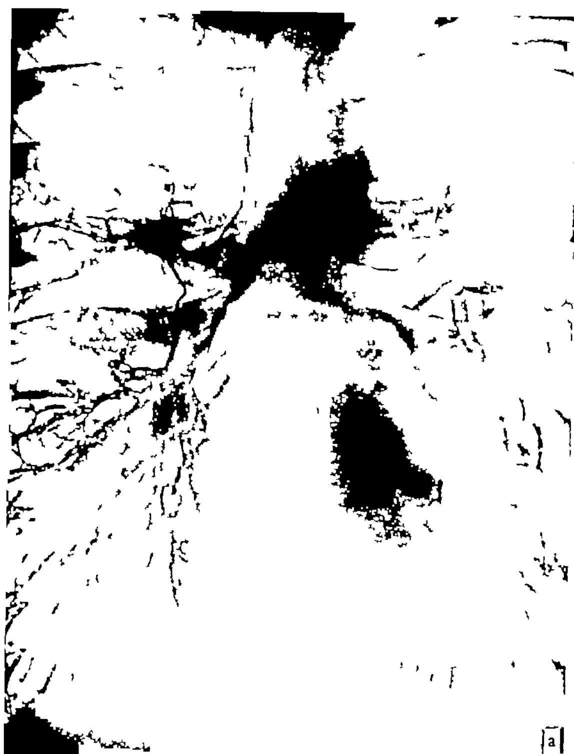


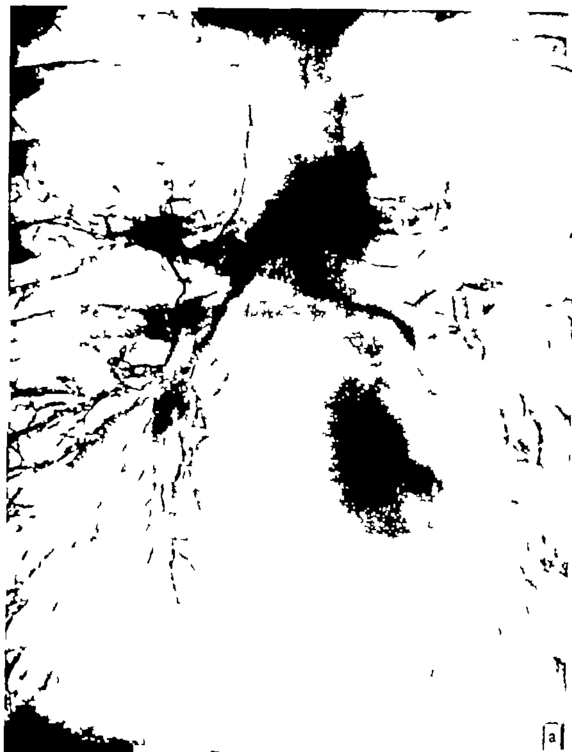
FIG. 2 a. Man, 44 years. Deep inspiration.

A cough is a very dynamic event: deep inspiration, pression during $\pm 1/4$ sec with a closed glottis involving a high pleural pressure up to $+100$–150 mm Hg. The glottis is opened and also in a very short time of $1/4$–$1/2$ sec a large quantity of air is expelled. During this short time the pression in the bronchi and the trachea decreases rapidly from $+100$–150 mm Hg (at a certain moment everywhere in the thorax this high pressure



Fig. 2 b. Same ma as Fig. 2 a. Cough.

mu t be present) until almost the pressure of the atmosphere. In the initial phase of the cough there is till a high pres ure at the periphery Th pres ure in the larger bronchi i much lower Since all the large bronchi re also surrounded by alveoli the effect here is much more pronounced Thi is a theoretical contemplation but radiography demon trates that it really happen in the way as was described, especially by Stutz (19,0)



F 2 a. Man, 44 years. Deep Inspirati n

A cough is a very dynamic event deep inspiration pression during $\pm 1/4$ sec with a closed glottis, involving a high pleural pressure up to +100–150 mm Hg The glottis is opened and also in a very short time of $1/4$–$1/2$ sec a large quantity of air is expelled During this short time the pression in the bronchi and the trachea decreases rapidly from +100–150 mm Hg (at a certain moment everywhere in the thorax this high pressure



Fig. 2 b. Sam ma Fig. 2 a. Cough.

mu t be present) until almost the pressure of the atmosphere. In the initial phase of the cough there i till a high pressure at the periphery The pres ure in the larger bronchi is much lower Since all the large bronchi are also surrounded by alveoli the effect here is much more pronounced. Thi is a theoretical contemplation but radiography demon trates that it really happen in the w y as was described, especially by Stutz (19.0)

There are in the literature other differing conceptions about what is happening in a cough e g by the radiologists Di Rienzo (1953) and Weber (1959) According to Di Rienzo (1953) a cough is an active movement of the bronchi Well known is his pronouncement One breathes with the thorax and one coughs with the bronchi In thousands of bronchograms I did not see something of a peristaltic wave.

The opinion of Weber (1959) *also differs much He considers the* narrowing of the bronchi and the thoracic part of the trachea as a pathological phenomenon It is the consequence of asthma and emphysema Then there is an abnormal great resistance against the air flow at the periphery in bronchioli and small bronchi The air is trapped and cannot flow out of the lung and so the large bronchi and lower trachea collapse. By this mechanism especially by the well known prolapse of the posterior wall the expiration is also hindered sometimes even so much that an implantation is indicated as described by Herzog (1958)

Weber (1959) states that bronchography gives a situation with close resemblance to asthma In both cases there is no large air flow in the beginning of the cough The volume of the lung does not decrease much, whereas in a normal human being the air flow rises quickly to a large value There comes such an amount of air in the larger bronchi that the pressure inside and outside the bronchus is the same There is no narrowing of the lumen When it arrives it is unfavourable for the expectoration

It is true that the injection of much lipiodol or dionosil gives a markedly larger resistance to the air flow When only one side is filled up signs of bronchus obstruction are clearly visible in the shape of a displacement of the mediastinum during respiration But when a *small* amount of dionosil is used with only a marking of walls of the larger bronchi there *is in respiration and cough no difference as compared* with normal persons *Also we found in perfectly normal lungs* without *bronchography* the same narrowing of the thoracic trachea

Figs 2 *a* and 2 *b* give a typical example of a cough They are the bronchograms *of a man 44 years of age* 2 *a* is the radiograph taken in deep inspiration just before the cough 2 *b* was taken during the cough There must have been a great air flow as the diaphragm is much higher on 2 *b* than on 2 *a*

There is a great resemblance when we compare Fig 1 with Fig 2. In both the bronchi are much narrower in expiration There is also however a great difference As contrasted with Fig 1 and Fig 2, the most striking change of the lumen is now in the larger bronchi and the thoracic trachea This was always found to be in agreement with the above mentioned considerations and the findings of Stutz. We assume with Stutz that the narrowing of the *larger bronchi in a cough is of great physiological* importance Cough means a cleaning of the larger bronchi The narrowing means that the air escapes with enormous speed This is useful for the expectoration

RÉSUMÉ

Il n est pas généralement connu qu le changement de la lumière des bronches pendant la respirati n et la toux dépendent de deux facteurs 1 les changements de olume du poum n et 2° les différences de pression de l'air dans et utour des bronches. On peut les distinguer aussi n 1 fa teur st tique et 2° facteur dy amique. Par une collaboration des deux facteurs les bronches sont pl larges à l inspiration et plus étroites à l'expiration. M is il y a aussi une différence Le f cteur statique travaille surt ut sur les petites bronches et le facteur dynamique surtout sur les grandes bronches. Ce dernier facteur est très prononcé dans la toux. Il y a encore beauco p d différences d opinion ce qu l se passe dans une toux La conception d Stut fut tout à fait confirmée le rétreci sement des grandes bronches pendant la toux un grande importance physiologique

ZUSAMMENFASSUNG

E ist nicht allgemein bekannt, dass die Lumen eränderungen der Bronchi während Respirati n und Husten on zw i F ktoren abhänge 1 den Volumen ver nderu gen der Lunge d 2. den Druckd fferenzen der Luft in erhalb und usserhalb der Bronchi. M n ka sie uch unterscheiden in 1 den statischen und 2. den dynamischen Faktor Durch beide Faktoren werden die Bronchi weiter bei der I spirat on und enger bei der Expiration. Aber es gibt auch I en L terschied Der statische Fakt r beeinflu st besonders die kleineren Bronchi, während der dynamische Faktor hauptsächlich di grösseren Bronchi beeinflusst. Der letzte F kto wirkt seh ausgesprochen beim Husten Es bestehen noch immer iele M inu gsverschiedenheiten darüber was beim Husten or sich geht. Die Auffassungen van Stutz wurden llkommen bestätigt die Verengerung der grösseren Bro chi beim Husten hat eine grosse physiologische Bedeutung.

REFERENCES

Br ruca, W 1910 *Die di kt Laryngosk pie Bronchosk pi und Oesophagosk pie.* Wiesbaden.

Hinson, H 1938 *Th rarch ru gie* 5, 29.

H usca, E. 1937 *Pflüge Arch Ges. Physiol* 238 767

Mace a, H. od Hunsen, H. 1927 *Morph Jahrb* 58 100

— 1928 Ibid. 59 297 541

— 1932 Ibid. 71 181

Russo, S Dt, 1933 *Fortschr d Gebiet d. Röntgenst* 78 1

Stutz, E. 1930 *Fortschr a. d. Gebiet der Röntgenst* 72 447

Wiser, H. H 1939 *F rtschr a. d Geb t d Röntgenst* 90 275, 452.

Voorderhaven

Groningen Th Nethe lands

DISCUSSION

T Leegaard Thank t M Huizinga for confirming beautifully his 20-year-old op nion f th passiv narrowi g f th great bronchi.

à M Leegaard I thank ery much M. Leegaard. W perfectly agree I am glad he mentioned the great master Ch. Jackson.

Acta oto-laryngologica 63 280–288 (1967)

L INFLUENCE DU CIMENT SUR LES VOIES RESPIRATOIRES SUPÉRIEURES

B Gušić Z Krajina B Milojević V Bauk
V Konić-Carnelutti et I Babić
Zagreb Yougoslavie

Clinique d otorhinolaryngologie (Chef Prof B Gušić) et Clinique de pédiatrie (Chef Prof T Oberhofer) de la Faculté de Médecine de l'Université de Zagreb

Dans une usine de ciment les auteurs ont observé les voies respiratoires supérieures des ouvriers, qui ont été fortement exposés à la poussière Il y avait chez ces ouvriers des changements sur la muqueuse du nez mais il n y avait pas d infections des voies respiratoires En même temps les auteurs ont procédé à l examen des voies respiratoires des rats blancs en les exposant à l influence du ciment

La plupart des recherches et des travaux relatifs à l influence de la poussière sur les voies respiratoires concernaient jusqu a présent les changements du parenchyme pulmonaire tandis que les différents phénomènes provoqués par cette poussière sur la muqueuse des voies respiratoires supérieures étaient considérés comme ayant une importance secondaire

L effet nocif de la poussière sur les voies respiratoires se manifeste de trois façons mécanique chimique et biologique

L effet mécanique est dû aux particules très fines de la poussière qui pénètrent a travers la couche protectrice superficielle provoquant des changements corrosifs dans la muqueuse par leurs substances alcaliques et acides

L effet biologique peut se manifester de deux manières la poussière peut servir de véhicule aux bactéries et aux virus de même qu aux propres protéines, et alimenter l infection dans la muqueuse ou bien provoquer des réactions allergiques La poussière contient des particules mécaniques qui absorbées par les protéines provoquent sur la muqueuse respiratoire — a côté des phénomènes généraux tels que l augmentation de la température et la leucocytose — de nombreux changements de nature locale

Le but de nos recherches sur la fonction de la muqueuse respiratoire — auxquelles nous procédons depuis bon nombre d années — était d examiner à côté de l effet mécanique de la poussière l influence de certains composés minéraux sur la muqueuse respiratoire Dans nos recherches

Ce tra ail été fait possibl pa l upport financ l d F nd ug l po la propagande d tra ail sc ntifiqu

nous nous sommes servis de la poussière du ciment, celui-ci étant un composé du silicate du calcium de l'aluminate et du ferrite, la liaison la plus importante étant le silicate tricalcique Contenant de l oxyde de cal cium, le ciment est une base puissante qui provoque l'irritation et la lésion chimique de la muqueuse

Déjà, vers la fin du siècle dernier les premiers chercheurs ont pu con stater de graves changements sur la muqueuse du nez chez les ouvriers. C'est ainsi que Hajek a décrit les perforations de la cloison nasale et Betz de nombreuses concrétions dans le nez dont un rhinolite qui pesait environ six grammes et emplissait toute la cavité nasale droite Sur six cents ouvriers des usines de ciment en Bavière du Sud Koelsch en 1911 n a constaté des changements dans le nez que chez 30,5% d'entre eux. Potopov qui a examiné le plu grand nombre d ouvriers, exactement 1116 n a pa trouvé des lésions graves de la muqueuse Il n a constaté qu une couche de ciment d épaisseur différente surtout dans la partie antérieure du septum et sur les parties antérieures de la cavité nasale inférieure et moyenne

Après la dernière guerre O Meurman a publié une monographie qui traite des effets de la pou sière de ciment sur les voies respiratoires su périeures. Il a examiné 198 ouvriers et, pour ses expériences il s est servi au si de vingt rats. Chez 37 6% d ouvriers examinés il a constaté des changements sur la muqueuse des voies respiratoires supérieures, pour centage qui correspond, à peu près, aux constatations de Potopov Entre les années 1937 et 104ɔ 0,2% de ces ouvriers venaient se faire examiner parce qu'ils avaient des troubles dans le nez pour l examen des voies respirat ires supérieures Ils se présentaient dans 2,1% à 10 1% de cas. Quant aux rats, Meurman a pu constater les plu grands changements chez ceux qui ont été le plu longtemps exposés à la poussière de ciment, c est-à dire durant trois mois et demi

Nous avon pris pour objet de nos recherches les ouvriers de l'Usine de Ciment à Podsused, pres de Zagreb Partant du point de vue que la pous sière du ciment ne provoque de lésions définitives sur la muqueuse respi ratoire que i ell est trop abondante ou i l ouvrier est trop longtemps exposé a son influence nous n avons pas examiné tous les ouvriers de cett grande u ine nou nou sommes bornés à soumettre à un examen minutieux seulement les ouvriers qui travaillent dans l atmosphère la plus malpropre c est-à-dire dans le service d emballage La poussière y est si dense que la visibilité y est presque nulle les ouvriers s aperçoivent à pein entre eux. D ns un échantillon d un cm³ le nombre des particules tait de 6ɔ30 à 7760 cette concentration dépassait donc presque dix fois le maximum de la quantité de poussière tolérée c est-à-dire 600 à 800 particules ur 1 cm Pour contrôler les résultats de nos recherches, nous n soumi à l'examen les ouvriers d'un autre service de cette même u ine où la concentration de la poussière ne dépassait pas le maximum toléré où il ét it au contraire au-dessous de ce maximum.

Acta oto-laryngologica 63 280–289 (1967)

L'INFLUENCE DU CIMENT SUR LES VOIES RESPIRATOIRES SUPÉRIEURES

B Gušić Z Krajina B Milojević V Bauk,
V Konić-Carnelutti et I Babić
Zagreb Yougoslavie

Clinique d'otorhinolaryngologie (Chef Prof B Gušić) et Clinique de pédiatrie (Chef Prof T Oberhofer) de la Faculté de Médecine de l'Université de Zagreb

Dans une usine de ciment les auteurs ont observé les voies respiratoires supérieures des ouvriers, qui ont été fortement exposés à la poussière Il y avait chez ces ouvriers des changements sur la muqueuse du nez mais il n y avait pas d infections des voies respiratoires En même temps les auteurs ont procédé à l examen des voies respiratoires des rats blancs en les exposant à l influence du ciment

La plupart des recherches et des travaux relatifs à l influence de la poussière sur les voies respiratoires concernaient jusqu à présent les changements du parenchyme pulmonaire tandis que les différents phénomènes provoqués par cette poussière sur la muqueuse des voies respiratoires supérieures étaient considérés comme ayant une importance secondaire

L effet nocif de la poussière sur les voies respiratoires se manifeste de trois façons mécanique chimique et biologique

L effet mécanique est dû aux particules très fines de la poussière qui pénètrent à travers la couche protectrice superficielle provoquant des changements corrosifs dans la muqueuse par leurs substances alcaliques et acides

L effet biologique peut se manifester de deux manières la poussière peut servir de véhicule aux bactéries et aux virus, de même qu aux propres protéines, et alimenter l infection dans la muqueuse ou bien provoquer des réactions allergiques La poussière contient des particules mécaniques qui absorbées par les proteines provoquent sur la muqueuse respiratoire — à côté des phénomènes généraux tels que l augmentation de la température et la leucocytose — de nombreux changements de nature locale

Le but de nos recherches sur la fonction de la muqueuse respiratoire — auxquelles nous procédons depuis bon nombre d années — était d examiner à côté de l effet mécanique de la poussière l influence de certains composés minéraux sur la muqueuse respiratoire Dans nos recherches

Ce tra ll a été fait po ibl pa l pport fi a l l d F nd oug l pour la propag nd d tra ail sci ntifiqu



Fig. 1 Schème d la prothèse de l'oreille moyenne m, m mbra ; cadre k, colum lle

hermétiquement, la cavité sous la membrane La troisième partie prin cipale la columelle, est une baguette de polyethylène qui est d un côté fixée au centre de la membrane et de l autre côté elle est mise en contact avec le fond de la niche de la fenêtre ovale ou avec les restes de l'étrier La propre position de la fin intern de la columelle est assurée soit par le cadre qui couvre la région du hypotympanum et qui est perforé au lieu de la fenêtre ovale soit par un upport spécial qui ne permet pas la dé viation de la columelle Le problème n est pas dans le principe qui est connu du temps de P hlmann, mais dans la solution de nombreuses ques tion téchniques t l iologiques.

C'est l usage des modernes éla tomères de silicone qui nous ont rendu pos ible d'élaborer la technique de l'empreinte de l'oreille moyenne Selon ces empreintes on prépare un moule de plâtre qui reproduit parfaitement tou les détail de la cavité Dans ce moule on construit dans un labora toire spécial la prothèse (Fig 2) La qualité la plus importante du caout chouc de ilicone c est qu'il ne provoqu aucune irritation dans les tissus et le mal des le supportent très bien sans sentir la présence de la prothèse dan l'oreille

La manière la plu utile de faire l'analyse d'un système de transmission ac u ti jue c est de tracer son modèle électrique à l'aide de l analogie élec troacou tique Dans cette analogie la rési tance de friction est remplacée par la rési tance électrique (en Ohms) et la réactance de masse est sub stituée par l'in luct nce d un solénoïde Quant à la dureté rigidité (stiff nes) n la transforme en sa value in erse la compliance la souplesse La compliance peut être xprimée dan les analogies électroacoustiques c mme la capacitance d un condensateur Selon ce schème on peut ou bien con truire un circuit électrique et étudier sa f nction ou bien déterminer n les calculant les quantités désirees Nous avon essayé de faire l analyse d l impéd nce des prothèses en cherchant la réponse aux questions sui antes 1 Quelle est la propo rtion transformatrice la plus efficace Qu l r le j u le v lume de la cavité 3 Quel rôle joue le renforcement du centre le la membrane 4 Quell est l importance pratique des moin dres f ntes, fis ures ou perf ration

Nos con idération sont basées ur le modèle de l oreille moyenne pro-

Acta oto-laryngologica 63 290–296 (1967)

L'IMPÉDANCE ACOUSTIQUE DES PROTHÈSES DE L'OREILLE MOYENNE

K. SEDLÁČEK
Prague, Tchécoslovaquie

On emploie des prothèses de l'oreille moyenne pour améliorer l'audition *des malades après un évidement radical* en les insérant dans la cavité de l'oreille. Elles sont faites en élastomères de silicone selon l'empreinte de l'oreille moyenne et se composent d'un cadre, d'une membrane et d'une columelle. L'auteur propose un modèle électrique de cette prothèse et à base de son analyse fait les conclusions suivantes:

1. Lorsque les fenêtres sont mobiles il n'est pas nécessaire d'augmenter la relation transformatrice du système mais dans des cas de rigidité augmentée de la fenêtre ovale on peut considérablement améliorer l'audition *en élargissant la surface de la membrane*.
2. La rigidité du système de transmission est beaucoup plus déterminée par le volume de la cavité que par l'élasticité de la membrane, la rigidité de celle-ci étant négligeable.
3. Une cavité trop petite peut être la cause d'une résonance dans les tons aigus, mais on peut la supprimer en élargissant le volume de la cavité.
4. Le renforcement du centre de la membrane analogique avec le manubrium du maleus peut apporter une amélioration de 6 dB au plus.
5. L'influence de petites fissures ou perforations jusqu'à la surface de 2 mm² est négligeable.

Pour améliorer l'audition des malades après un évidement radical nous employons les prothèses de l'oreille moyenne, décrites en détail en 1965, en insérant ces prothèses dans les cavités de trépanation ou dans le *cavum tympani*. Les prothèses remplacent tout l'appareil de transmission et travaillent suivant le même principe de la concentration de la pression acoustique que l'oreille moyenne. C'est pourquoi nous pouvons, en changeant les facteurs principaux de l'impédance de ces prothèses, évaluer l'importance de ces facteurs non seulement pour la construction des prothèses mais aussi pour la fonction de l'oreille moyenne et pour les tympanoplastiques.

La prothèse laquelle nous appelons l'oreille moyenne artificielle se compose d'une membrane, d'un cadre et d'une columelle (Fig. 1). La membrane est faite de la matière plastique, son centre est renforcé et les bords moux et mobiles. Les bords de la membrane sont fixés au cadre qui porte la prothèse et qui doit toucher parfaitement les parois de la cavité ou du conduit auditif afin de renfermer complètement, presque

Le schème de l'oreille moyenne artificielle (Fig 4) est un peu plus simple à cause de l unique columelle remplaçant la chaîne des osselets Le schème reproduit la compliance de la cavité (cav) la masse du système vibratoire (membr col) avec friction (non seulement la friction interne du matériel mais aussi la friction entre le cadre et la columelle) et puis le transformateur acoustique et l'impédance de la cochlée à son secondaire \ ns y traçons aussi deux circuits causant la perte de l énergie dont le premier décrit la mobilité des parties périphériques de la membrane de même comme à l'oreille moyenne le deuxième représente les fentes ou fi sures qui causent le shunt, court-circuit acoustique (dehisc) Quant aux réponses aux questions posées ci-dessus

La transformation acoustique est donnée par la proportion des surfaces de la membrane et de la fenêtre ovale. En cas de l'oreille moyenne l'impédance de labyrinthe relativement grande elle-même devient grâce à la transformation acoustique plus petite que l'impédance de tout l appareil de transmission Il ne serait pas alors utile d agrandir encore plus la proportion transformatrice En cas des prothèses la même idée doit être suivie si la mobilité de la fenêtre est normale Mais si l'impédance de la fenêtre est augmentée il peut être utile d agrandir la relation transformatrice pour surmonter cette impédance On peut voir un exemple sur l audiogramme (Fig 5) Il s agit ici de l'état après la fenestration où le gain auditif di parut à cause de la réankylose partielle Avec une prothèse dont la membrane était agrandie jusqu à la proportion transformatrice 1 33 la malade pouvait entendre beaucoup mieux.

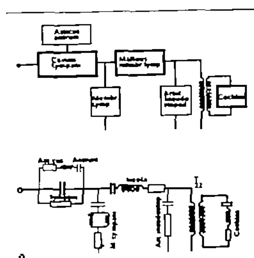
Le volume de la cavité s est montré être important Les prothèses de la première suite avaient un volume tout petit, 100 mm environ Le résultat était bon, quelquefoi merveilleux, mais le gain était limité souvent aux tons aigus au-dessus de 1000 Hz. Nous avons calculé la résonance du système en prenant en compte la compliance de la cavité et celle de la fenêtre ov le (après la transf rmation) et la masse du système La résonance est revenue à 2000 H environ ce que répondait aux audiogrammes trouvés le plu souvent chez les malades En garnissant la prothèse d un upport de la columelle ce qui nous a rendu possible de faire la cavité plus grande nous av ns réu si d'améliorer de même des tons bas (Fig. 6) Il faut prendre connaissance du fait que la dureté du système tympanique est beaucoup plus déterminée par un petit volume de la cavité que par l éla ticité des tructures conjonctives et musculaires En cas des prothèses l él ticité du matériel est négligeable en comparaison avec la dureté de la petite cavité

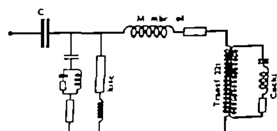
Le role *d'un centre renforcé* de la prothèse (analogique au rôle du manubrium) peut être évalué par une considération de deux éventualités extrêmes. Le plu efficace est le ystème ou une membrane rigide suspensée ux bords très souples vibre avec la même amplitude sur la surface toute entière Au contraire en cas d une membrane flexible traduisant les vibration seulement par un point au centre de la membrane la pression acousti



FIG. 2 Fmpreinte moule de plâtre et prothèse faite

posé par Lawrence Onchi Møller Zwislocki La figure 3 montre la con ception de Zwislocki (modifiée) *sur le schème en bloc et en détail* Le premier complexe représente la cavité tympanique c est à-dire l élasticité d un condensateur le circuit parallèle représente les cavités ajoutées de l antrum et des cellules mastoïdales jointes par une résistance des espaces étroites de l atticus Le deuxième bloc décrit l impédance des osselets et de la partie centrale du tympan vibrant en même phase et amplitude avec le marteau Le transformateur acoustique avec la proportion des surfaces 22 1 traduit l énergie des vibrations à l impédance de la cochlée Nous y trouvons encore deux membres qui signifient la perte de l énergie ce sont premièrement l action des parties périphériques du tympan à cause de la souplesse de la membrane deuxièmement les pertes dans l articulation *incudostapédiale qui est un peu vacillante*





F o 3 F 4

FIG 3 Modèl électriq d l reill m y n

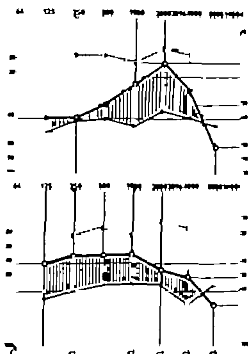
FIG. 4 Modèl électriqu d l prothèse

Le schéme de l'oreille moyenne artificielle (Fig 4) est un peu plus simple à cause de l unique columelle remplaçant la chaîne des osselets. Le schème reproduit la compliance de la cavité (cav) la masse du système vibratoire (membr col) avec friction (non seulement la friction interne du matériel mais aussi la friction entre le cadre et la columelle) et puis le transformateur acoustique et l'impédance de la cochlée à son secondaire. Nous y traçons aussi deux circuits causant la perte de l énergie dont le premier décrit la mobilité des parties périphériques de la membrane de même comme à l'oreille moyenne le deuxième représente les fentes ou fissures qui causent le shunt court-circuit acoustique (dehisc) Quant aux réponses aux questions posées ci-dessus

La transformation acoustique est donnée par la proportion des surfaces de la membrane et de la fenêtre ovale En cas de l oreille moyenne l'impédance de labyrinthe relativement grande elle-même devient grâce à la transformation acoustique plus petite que l impédance de tout l appareil de transmission. Il ne serait pas alors utile d agrandir *encore plus la proportion* transformatrice En ca des prothèses la même idée doit être suivie si la mobilité de la fenêtre est normale Mais si l'impédance de la fenêtre est augmentée il peut être utile d'agrandir la relation transformatrice pour surmonter cette impédance On peut voir un exemple sur l audiogramme (Fig 5) Il s agit ici de l état après la fenestration, où le gain auditif disparut à cause de la réankylose partielle Avec une prothèse dont la membrane était agrandie jusqu à la proportion transformatrice 1 35 la malade pouv it entendre beaucoup mieux.

Le volume de la cavité s est montré être important. Les *prothèses de la* première suite avaient un volume tout petit, 100 mm environ *Le résultat* était bon quelquefoi merveilleux, mais le gain était limité souvent *aux* ton igus, au-dessus de 1000 Hz. Nous avons calculé la résonance du sy lème en prenant en compte la compliance de la cavité *et celle de la* fenêtre ovale (après la transf rmation) et la ma se du système *La réso*n nce est *revenue à 2000 Hz* environ ce que répondait aux audiogrammes trouv le plu souvent chez les malades. En garnissant la prothèse d'un apport de la columelle ce qui nous a rendu possible de faire la cavité plus grande n us a ons réussi d'améliorer *de même des tons bas* (Fig 6) Il faut prendre connaissance du fait que la *dureté du système* tympanique e t beaucoup plu déterminée par un petit volume de la *cavité* que par l'éla ticité des tructures c njonctives et musculaires. En cas des prothèses l la ticité du matériel est *négligeable en* comparaison avec la dureté de la pel le ca ité

Le rôl l'an c ntre *renforcé* de la prothèse (*analogique* au rôle du manubrium) peut être évalué par une con *idération* de deux éventualités extrê mes. Le plus efficace est le ystème ou une *membrane rigide* suspensée ax bords très souples vibre vec la même amplitude sur la surface toute enti re Au c ntraire en cas d une membrane flexible traduisant les vibra tion seulement par un point au centre de la membrane la pression acousti



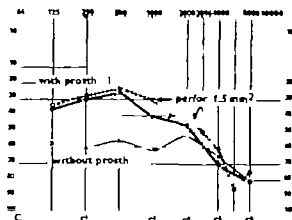


Fig 5 Fig 6.

Fig 5 Gain auditif avec une prothèse appliquée à la f nêtre partiell m nt oblitérée après la fen strati n (Relati n tran formatrice était agrandie) L'infl ence d'une petit perforation t néglig abl

Fig 6 Cain auditif a ec un prothèse vec cavité petit (n haut) t a ec c ité grandi (en ba)

que agissant sur la surface divise son effet entre le cadre et le centre alors ce n est qu une moitié de la pression qui réalise la transformation du son C est *à-dire que le renforcement du centre de la membrane peut* gagner tout au plus 6 décibels

Enfin il nous faut considérer le rôle des fentes, des fissures et des petites perforations de la membrane Dans le schème elles agissent comme un court-circuit consistant de la résistance (la friction d air dans la perfora tion) et de l inductance de la masse de cet air qui est évidemment très petite Ces fentes causent les pertes dans les tons graves Nous pouvions calculer que la perforation jusqu à la dimension de 2 mm² n influence *pas le seuil auditif dans la région mesurée ce que nous ont confirmé* les perforations artificielles faites dans la membrane (Fig 5)

Les circonstances mentionnées théoriquement ci-dessus ainsi que les expériences pratiques nous ont confirmé qu en plusieurs cas après l évidement radical la solution prothétique est possible et peut donner des résul tats valables et durables

SUMMARY

The middle ear prosthesis, made of silicone rubber accor ling t a casting of the middle ear and consisting of a frame a membrane an l a columella are

i serted i t the ca ity after a radical operation to improve the hearing of patients. An electrical model f the prothesi was traced on the basi of the known lectroaco stical analogy and the f llowing conclusions of its analysis ha e been mad

1 If the wi dow re mobile it is not useful to increase the transformation atio of the system but in cases of increased stiffness of the oval window a considerable impro ement of hearing can be achieved by enlarging the surface f the membrane

2. The stiff ess of the system i determined much more by the volume f the ca ity than by the elasticit f the membrane the stiffness f which i egligible

3 A too small cavity can cause sharp reson nce i high tones which can be suppressed by enlarging the cavity s volume

4 Th reinf rcement of the centre f the membran analogical to the manubrium of the malleus may bring an improvement of t most 6 dB

5. The influence f l ttle slit or perf ration p to th surface f 2 mm is negl gible

ZUSAMMENFASSUNG

Um da Hören der I at enten nach iner radikalen Operation zu verbessern, be ützen wi in Mittelol rprothese a Silikonkautschuk, di nach einem Abguss des Mitt lohres bearbeitet wird Sie best ht aus inem Rahmen iner Membr n u d einer K lum lla El lektrisches Modell dieser Prothese wurde om Verf sser uf Gru d der bekan ten elektroakustischen Analogie hergestellt. Der Aut h t nach der Analyse des Mod lls f lgende Konklu io en gemacht

1 Sind d Fenster bewegli h so st es unötig, las tra sform torische Ver hält i des Sy tem zu erhöhen, ber im F ll ei er vergrösserten Steifheit des ov len F st rs kan man mit iner Erweiteru g der Membranfläche ein wesentlich Verbesseru g des Hörens errei hen

2. Die St ifheit des Transmission ystems ist meh durch das V lumen der H hle l du h he Ela tizität d Membrane deren St ifheit vernachlässigbar ist, erursa ht

3. F u kle ne H hle ka n ei scharfe Resonan im Bereiche der hohen T erursa hen d ese kann aber durch di Vergrösserung des Höhlenvolumen beseit gt werden.

4 D V rst kung les mittleren T iles der Membra e dessen Fu ktion ana logisc m t der des M nubriums st k nn eine Verbesserung n höchsten 6 dB bringen

D W k g on klei en Ritzen ler Perforationen bi zur Grösse n 2 mm² st ern hl gbar

BIBLIOGRAPHIE

Di f G 1942 Über d Sch lngu ge der Schnecke tre and beim Präparat ad Ohrenmodell 41 f Z 173.

Mou a, A R 1961 Net ork model of the middle ea J Acoust Soc Ame 33 168

— 1963 Tra fer f nction of the middl ea J Acoust Soc Amer 35 1526

— 1965 An experim ntal study of the acousti impedance of the middle ear and its tran mission properties *Acta Ot laryng* (Stockh) *60* 129
POHLMANN A G 1931 : *Ann Otol* *40* 717
— 1943 *Ann Otol* *37* 628
SEDLÁČEK, K., 1965 L oreille moyenne artificielle *Re Laryng* (Bord.) 7 585
ZWISLOCKI, J 1962 Analysi of the middle ear functi n Part I I put impedance *J Acou t Soc Ame* *34* 1514

Karlovo nám 18 Pragu Tchécoslovaqui

DISCUSSION

M Portmann J ai été très intéressé par cette sorte de prothèse que j ai vu fonctionnér parfaitement à Prague dans le Service du Prof Sedlaček Mais cette prothèse est-elle bien tolérée dans les cavités radicales?

K Sedláček à Mr Portmann Dans les cas ou la cavité de trépanation est sèche les prothèses sont très bien supportées par les malades et il suffit de nettoyer et de réinsérer la prothèse après quelques mois. En cas des restes de la muqueuse qui produisent une petite quantité de mucus, il est nécessaire de contrôler les malades plus souvent après 2–3 semaines. Mais nous avons vu des cas ou la prothèse contribuait au traitement des restes de l inflammation parce qu elle enferme la cavité tympanique ce que met la muqueuse dans des conditions plus proches de l état normal.

Acta oto-laryngologica 63, 297–303 (1967)

VARIATIONS DE L'ACTIVITÉ CHOLINESTÉRASIQUE DANS LES CELLULES CILIÉES DE L'ORGANE DE CORTI APRÈS EXPOSITION À DES SONS DE FRÉQUENCE BASSE OU ELEVÉE

I. Mounier-Kuhn et J. P. Haguenauer
Lyon France

La localisation de l'acétyl cholinestérase dans l'organe de Corti du cobaye étudiée suivant la méthode de Koelle et Friedenwald, paraît différente dans les tours supérieurs ou inférieurs de la cochlée. La distribution de l'enzyme croît progressivement en intensité du sommet vers la base. Dans les tours de spire supérieurs, l'A.C.E. se présente sous forme d'une bande continue régulière au niveau des cellules ciliées internes. Dans les tours de spire inférieurs il s'y adjoindre à la précédent une triple bande correspondant à l'emplacement des cellules ciliées externes. Après exposition à des sons de fréquence basse (200) pendant 2–4–10 heures (intensité 100 dB) l'activité A.C.E. diminue progressivement dans les tours de spire supérieurs. L'exposition à des sons de fréquence élevée (2000) dans les mêmes conditions, entraîne une diminution de l'activité A.C.E. aussi bien dans les synapses des cellules ciliées externes que des cellules ciliées internes de l'organe de Corti.

L'idée de l'intervention d'un médiateur chimique pendant la stimulation sonore n'est pas récente. Davis & Derbyshire (1935) avaient déjà soulevé cette hypothèse. En 1940, Martini, observe que la stimulation sonore produit l'apparition dans la périlymphe d'une substance acetyl-choline similaire et inhibée par l'atropine.

A la suite de nombreux travaux, Gisselson (1950) arrive à la conclusion que:

1) il est très difficile d'affirmer avec certitude l'existence d'une substance acetyl-choline similaire dans l'oreille interne.

2) par contre on peut affirmer avec certitude l'existence dans l'endolymphe d'une substance capable d'inhiber l'acetylcholine.

C'est à la même époque que Koelle & Friedenwald (1949) décrivent une réaction histo-enzymologique utilisant l'iodure d'acétyl-thiocholine qui là ou siège l'acétylcholinestérase permet d'obtenir un précipité brun caractéristique. De variantes de ce procédé ont été décrites depuis, par Gerebtzoff en particulier.

Grâce à ce procédé Churchill, Schuknecht & Doran (1956) mettent en

— 1965 An experimental study of the acoustic impedance of the middl ear and its transmission properti s A ta Ot laryng (Stockh) 60 129
POHLMANN A G 1931 Ann Otol 40 17
— 1943 : Ann Ot l 3 628
SEDLÁČEK, K 1965 : L oreille m yenne artificielle Rev Laryng (B rd) 7 385
ZWISLOCKI, J 1962 Analysis of the middle ear function Part I Input impedance J Acoust Soc Am r 34 1514

Karl vo ndm 18 Prague 2 Tchécoslovaquie

DISCUSSION

M Portmann J ai été très intéressé par cette sorte de prothèse que j ai vu fonctionnér parfaitement à Prague dans le Service du Prof Sedlaček Mais cette prothèse est-elle bien tolérée dans les cavités radicales?

K Sedláček à Mr Portmann Dans les cas ou la cavité de trépanation est sèche les prothèses sont très bien supportées par les malades et il suffit de nettoyer et de réinsérer la prothèse après quelques mois. En cas des restes de la muqueuse qui produisent une petite quantité de mucus, il est nécessaire de contrôler les malades plus souvent, après 2–3 semaines. Mais nous avons vu des cas ou la prothèse contribuait au traitement des restes de l inflammation parce qu elle enferme la cavité tympanique ce que met la muqueuse dans des condi tions plus proches de l état normal

Le protocole expérimental utilisé a été le suivant : 14 cobayes de 30 à 40 jours ont été utilisés :

— 4 comme animaux témoins, 10 pour exposition au bruit ;
— 5 animaux ont été exposés à des sons de fréquence grave (300 cycles/sec) ;
— 5 animaux ont été exposés à des sons aigus (2000 cycles/sec).

L'intensité sonore dans la cage de l'animal mesurée au sonomètre était de 95 décibels. La durée de l'exposition au son a été pour chaque fréquence de :

— 2 heures pour 2 animaux ;
— 4 heures pour 2 autres animaux ;
— 10 heures enfin pour un animal de chaque série.

Immédiatement après l'arrêt de l'exposition au bruit, l'animal est sacrifié par décapitation sous anesthésie générale. Les cochlées sont prélevées et fixées pendant ½ heure ou ¾ d'heure au formol à 10 %. Nous avons en effet constaté sur d'autres animaux témoins, qu'une fixation prolongée au formol entraîne une diminution voire une disparition de l'activité enzymatique.

La fixation est pratiquée après dissection de l'hélicotréma auquel on conserve adhérent la totalité du canal cochléaire. La réaction histo-enzymologique est pratiquée suivant la technique habituelle, l'incubation dans la solution contenant l'acétyl-thiocholine étant pratiquée à 37° pendant 1 heure. Après immersion dans le sulfure d'ammonium et lavage, une courte fixation au formol est à nouveau pratiquée, puis la dissection des fragments d'organe de Corti est entreprise sous un microscope stéréoscopique. Les fragments sont séchés sur lames puis montés au Baume du Canada.

RÉSULTATS PERSONNELS

Nous avons pu constater :

I. Sur les cochléogrammes des animaux témoins :

a) l'activité acétylcholinestérasique paraît plus importante dans les tours de spire inférieurs de la cochlée ;

b) elle existe aussi bien, et même nous *semble-t-il* davantage, autour des cellules ciliées externes que des cellules ciliées internes de l'organe de Corti, du moins lorsqu'on examine les deux tours de spire inférieurs. Par contre dans les tours de spire supérieurs du cobaye l'activité enzymatique est moindre dans son ensemble et d'autre part, elle est essentiellement localisée à la rangée des cellules ciliées internes. Le précipité de sulfure de cuivre peut soit se localiser électivement à l'emplacement même des synapses, soit décrire plus grossièrement des rangées continues correspondant à la disposition hélicoïdale des 4 rangées de cellules sensorielles. On retrouve d'ailleurs, une réaction de Koelle et Friedenwald positive suivant la disposition radiaire de la terminaison des fibres efférentes cochléaires.

évidence de manière démonstrative l'existence d'acétylcholinestérase dans les synapses des cellules ciliées de l'organe de Corti. Les mêmes auteurs en 1959 constatent que après section du faisceau *efférent olivo-cochléaire* étudié par Portmann (1952) Rasmussen (1942) et Fernández (1951) on observe une diminution progressive de l'activité cholinestérasique dans l'organe de Corti. Ceci tend à prouver que cette activité se situe au niveau des terminaisons des fibres efférentes cochléaires. Cette conclusion est contestée par Vinnikov & Titova (1964) *qui considèrent que de cette ex*périmentation il faut se contenter de conclure à un rôle d'induction du faisceau olivo-cochléaire sur la production des mécanismes cholinergiques. Mais les travaux de Hilding & Wersall (1962) en microscopie électronique viennent corroborer l'hypothèse de Schuknecht (1959) en montrant que l'*activité acétylcholinestérasique se situe dans les terminaisons granuleuses* qui paraissent être du ressort des fibres efférentes cochléaires. C'est l'utilisation de cette technique de mise en évidence de l'acétylcholine qui a permis à Rossi & Cortesina (1962) de montrer l'origine à la fois directe et croisée du faisceau olivo-cochléaire.

Où se situe exactement l'acétylcholinestérase dans la fibre nerveuse? De nombreux auteurs Burgen Chipman Koelle et Fukuda ont montré la présence d'une acétylcholinestérase à la fois intrinsèque et extrinsèque dans les cellules nerveuses différenciées par leur accessibilité aux inhibiteurs. L'acétylcholinestérase externe ou fonctionnelle paraît associée aux *synapses, c'est elle qui hydrolyse l'acétylcholine libérée pendant* la transmission synaptique. L'acétylcholinestérase interne est l'acétylcholinestérase de réserve, synthétisée dans le protoplasme du nerf et secondairement transportée vers la synapse. Il semble que ce soit dans les granulations de Nissl que soit réalisée la synthèse de l'acétylcholinestérase c'est à ce *niveau en effet qu'elle réapparaît en premier après* destruction par les *inhibiteurs (L'acétylcholine paraît au contraire synthétisée au voisinage* ou dans l'organe de Golgi.)

Quoi qu'il en soit lors d'un passage de l'influx nerveux en l'occurrence lors de la stimulation sonore une quantité plus ou moins importante d'acétylcholinestérase est utilisée pour hydrolyser l'acétylcholine. Sa reproduction n'étant pas instantanée on est autorisé à penser que l'exposition de la cochlée à un stimulus sonore prolongé entraîne un épuisement progressif de l'acétylcholinestérase synaptique qui doit se traduire sur le plan histo-enzymologique par une réduction de la quantité de précipité de sulfure de cuivre lors de la réaction de Koelle et Friedenwald.

Vinnikov en 1958 a déjà expérimenté ces phénomènes avec examen de l'organe de Corti sur des préparations en deux dimensions. Les conclusions de cet *auteur vont bien dans ce sens* il *constate que* pour une exposition à des sons de fréquences différentes on peut noter un épuisement des réserves d'acétylcholinestérase plus grand dans les zones de l'organe de Corti correspondant à la fréquence du son utilisé.

C'est une expérimentation de ce type que nous avons voulu reprendre

Le protocole expérimental utilisé a été le suivant 14 cobayes de 30 à 45 jours ont été utilisés

— 4 comme animaux témoins, 10 pour exposition au bruit

— 5 animaux ont été exposés à des sons de fréquence grave (300 cycles/sec)

— 5 animaux ont été exposés à des sons aigus (2000 cycles/sec)

L'intensité sonore dans la cage de l'animal mesurée au sonomètre était de 95 décibels. La durée de l'exposition au son a été pour chaque fréquence de

— 2 heures pour 2 animaux

— 4 heures pour 2 autres animaux

— 10 heures enfin pour un animal de chaque série

Immédiatement après l'arrêt de l'exposition au bruit, l'animal est sacrifié par décapitation sous anesthésie générale. Les cochlées sont prélevées et fixées pendant / heure ou / d'heure au formol à 10%. Nous avons en effet constaté sur d'autres animaux témoins, qu'une fixation prolongée au formol entraîne une diminution voire une disparition de l'activité enzymatique

La fixation est pratiquée après dissection de l'hélicotréma auquel on conserve adhérent la totalité du canal cochléaire. La réaction histo-enzymologique est pratiquée suivant la technique habituelle l'incubation dans la solution contenant l'acétyl-thiocholine étant pratiquée à 37 pendant 1 heure. Après immersion dans le sulfure d'ammonium et lavage une courte fixation au formol est à nouveau pratiquée puis la dissection des fragment d'organe de Corti est entreprise sous un microscope stéréoscopique. Les fragments sont séchés sur lames puis montés au Baume du Canada

RÉSULTATS PERSONNELS

Nous avons pu constater

1) sur les cochléogrammes des animaux témoins

a) l'activité acétylcholinestérasique paraît plus importante dans les tours de spire inférieurs de la cochlée

b) elle existe aussi bien et même nous semble-t-il davantage autour des cellules ciliées externes que des cellules ciliées internes de l'organe de Corti, du moins lorsqu'on examine les deux tours de spire inférieurs. Par contre dans les tours de spire supérieurs du cobaye l'activité enzymatique est moindre dans son ensemble et d'autre part elle est essentiellement localisée à la rangée des cellules ciliées internes. Le précipité de sulfure de cuivre peut soit se localiser électivement à l'emplacement même des synapses, soit décrire plus grossièrement des *rangées continues* correspondant à la disposition hélicoïdale des 4 rangées de cellules sensorielles. On retrouve d'ailleurs, une réaction de Koelle et Friedenwald positive suivant la disposition radiaire de la terminaison des fibres efférentes cochléaires

évidence de manière démonstrative l'existence d'acétylcholinestérase dans les synapses des cellules ciliées de l'organe de Corti. Les mêmes auteurs en 1959 constatent que après section du faisceau efférent olivo-cochléaire étudié par Portmann (1952), Rasmussen (1942) et Fernández (1951) on observe une diminution progressive de l'activité cholinestérasique dans l'organe de Corti. Ceci tend à prouver que cette activité se situe au niveau des terminaisons des fibres efférentes cochléaires. Cette conclusion est contestée par Vinnikov & Titova (1964) qui considèrent que de cette expérimentation il faut se contenter de conclure à un rôle d'induction du faisceau olivo-cochléaire sur la production des mécanismes cholinergiques. Mais les travaux de Hilding & Wersall (1962) *en microscopie électronique* viennent corroborer l'hypothèse de Schuknecht (1959) en montrant que l'activité acétylcholinestérasique se situe dans les terminaisons granuleuses *qui paraissent être du ressort des fibres efférentes cochléaires*. *C'est l'utilisation* de cette technique de mise en évidence de l'acétylcholine qui a permis à Rossi & Cortesina (1962) de montrer l'origine à la fois directe et croisée du faisceau olivo-cochléaire.

Où se situe exactement l'acétylcholinestérase dans la fibre nerveuse? De nombreux auteurs, Burgen, Chipman, Koelle et Fukuda ont montré la présence d'une acétylcholinestérase à la fois intrinsèque et extrinsèque dans les cellules nerveuses différenciées par leur accessibilité aux inhibiteurs. L'acétylcholinestérase externe ou fonctionnelle paraît associée aux synapses, c'est elle qui hydrolyse l'acétylcholine libérée pendant la transmission synaptique. L'acétylcholinestérase interne est l'acetylcholinestérase de réserve synthétisée dans le protoplasme du nerf et secondairement transportée vers la synapse. Il semble que ce soit dans les granulations de Nissl que soit réalisée la synthese de l'acétylcholinestérase, c'est à ce niveau en effet qu'elle réapparaît en premier après destruction par les inhibiteurs. (L'acetylcholine paraît au contraire synthétisée au voisinage ou dans l'organe de Golgi.)

Quoi qu'il en soit, lors d'un *passage* de l'influx nerveux en l'occurrence lors de la stimulation sonore, une quantité plus ou moins importante d'acetylcholinestérase est utilisée pour hydrolyser l'acétylcholine. Sa re*production n'étant pas instantanée on est autorisé à penser que* l'exposition de la cochlée à un stimulus sonore prolongé entraîne un épuisement progressif de l'acetylcholinestérase synaptique qui doit se traduire sur le *plan histo-enzymologique par une réduction de la quantité de précipité* de sulfure de cuivre lors de la réaction de Koelle et Friedenwald.

Vinnikov en 1958 a déjà expérimenté ces phénomènes avec examen de l'organe de *Corti* sur des *préparations en deux dimensions*. *Les* conclusions de cet auteur vont bien dans ce sens, il constate que pour une exposition à des sons de fréquences différentes on peut noter un épuisement des réserves *d'acétylcholinestérase plus grand dans les zones de* l'organe de Corti correspondant à la fréquence du son utilisé.

C'est une expérimentation de ce type que nous avons voulu reprendre.

Le protocole expérimental utilisé a été le suivant 14 cobayes de 30 à 45 jours ont été utilisés

— 4 comme animaux témoins, 10 pour exposition au bruit

— 5 animaux ont été exposés à des sons de fréquence grave (300 cycles/sec)

— animaux ont ét exposés à des sons aigus (2000 cycles/sec)

L'intensité sonore dans la cage de l animal mesurée au sonomètre était de 95 décibels. La durée de l exposition au son a été pour chaque fréquence de

— 2 heures pour 2 animaux

— 4 heures pour 2 autres animaux

— 10 heures enfin pour un animal de chaque série

Immédiatement après l arrêt de l exposition au bruit, l animal est sacrifié par décapitation sous anesthésie générale Les cochlées sont prélevées et fixées pendant 1/ heure ou / d'heure au formol à 10% Nous avons en effet con taté sur d'autres animaux t'moins, qu une fixation prolongée au formol entraine une diminution voire une disparition de l activité enzymatique

La fixation est pratiquée après dissection de l'hélicotréma auquel on conserve adhérent la totalité du canal cochléaire La réaction histo-enzymologique est pratiquée suivant la technique habituelle, l'incubation dans la solution contenant l acétyl-thiocholine étant pratiquée à 37 pendant 1 heure Après immersion dans le sulfure d ammonium et lavage une courte fixation au formol est à nouveau pratiquée puis la dissection des fragments d'organe de Corti est entreprise sous un microscope stéréoscopique Les fragments sont séchés sur lames puis montés au Baume du Canada

RÉSULTATS PERSONNELS

N us von pu constater

1) ur les cochléogrammes des animaux témoins

a) l activité acétylcholinestérasique parait plus importante dans les tours d pire inférieurs de la cochlée

b) elle ext te aussi bien, t même nous *semble-t-il* davantage, autour des cellules ciliées externes que d s cellules ciliées internes de l organe de Corti du moins lorsqu on examine les deux tours de spire inférieurs. Par contre dans les tours de spire upérieurs du cobaye l'activité enzymatique est moindre dan son ensemble et d'autre part, *elle est* essentiellement localisée à la rangée des cellules ciliées internes. Le précipité de sulfure de cuivre peut soit se localiser électivement à l emplacement même des ynapses, soit décrire plu grossièrement des rangées continues correspondant à la disposition hélicoïdale des 4 rangées de cellules sensorielles. On retrouve d illeurs, une réaction de Koelle et Friedenwald positive suivant la disposition radiaire de la terminaison des fibres efférentes cochléaires





F G 1 F 2.

FIG. 1 Faible gro issement Fragm nt d tour de spire basal d l cochlée d'un coba e non exposé au bruit et traité suivant la ré ction de Koelle t Fried nwald : très forte activité ch linestérasique en particulier au niveau des synapses des cellules ciliées t rnes

FIG. 2 Dét il de la préparati n de la figure 1 fort grossissem nt (immersio) les ter minaisons sy aptiques correspondent à l mplacem t des différentes cellul s iliées xt rnes

2) sur les cochléogrammes des animaux exposés au bruit

a) l exposition à des sons de fréquence basse ne nous a pas donné des résultats extrêmement concluants Il nous semble cependant qu une ex position prolongée pendant 4 et surtout 10 heures entraînait un amoindris sement de l activité enzymatique dans la rangée des cellules ciliées internes des 2 tours de spire supérieurs

b) on peut être plus affirmatif pour les résultats de l exposition à des sons de fréquence aigue (2000 cycles/sec) La diminution d activité enzy matique, constatée au cours d études faites dans des conditions rigoureuse-ment identiques peut être notée dès la 2e heure autour des cellules ciliées externes mais surtout internes des deux tours de spire inférieurs de la cochlée du cobaye

Après 4 heures d exposition au bruit la différence par rapport à la réaction histo-enzymologique obtenue chez un animal sacrifié dans un état de repos auditif est encore plus nette

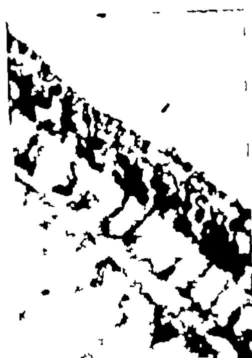


FIG. 3. Fragment du 3e tour de spire (numérotés de l'apex vers la base) de la cochlée examiné après exposition pendant 4 heures à un son de fréquence 2000 et d'intensité 100 dB: diminution nette de l'activité acétylcholinestérasique.

Après 10 heures d'exposition on a l'impression d'un épuisement des réserves enzymatiques.

De nombreux facteurs, causes éventuelles d'erreurs interviennent dans cette expérimentation et toutes choses égales par ailleurs, le petit nombre d'expérimentations que nous avons pratiquées, ne nous permet pas encore de tirer des conclusions définitives. Cependant, il nous semble déjà actuellement que l'on peut affirmer que dans les tours de spire inférieurs de la cochlée du cobaye la quantité de cholinestérase diminue après une exposition à des sons de fréquence aigue à condition que cette exposition soit suffisamment intense et prolongée.

Une expérimentation sur des bases différentes serait également utile pour vérifier ces affirmations: nous pensons l'entreprendre grâce à des études histo-enzymologiques réalisées non plus sur des cochléogrammes mais sur des coupes à congélation après décalcification.

SUMMARY

Localization of acetyl-cholinesterase in the organ of Corti of the guinea pig, studied with the Koelle and Friedenwald method, seems to be different in the upper turn and the lower turns of cochlea. The distribution of enzyme shows

a spiral gradient intensifying sharply toward the base A.C.E. is found in the form of a uniform continuous band in the upper turns, at the level of the inner hair cells. In the lower turns, this band of enzyme is joined by an other continuous band of enzyme corresponding to the level of outer hair cells and outer *spiral plexus. After* exposure to low frequency sounds (300) during 2–4–10 hours (intensity 100 dB) the A.C.E. activity is progressively lowering, specially in the upper turns of cochlea. Exposure to high frequency sounds (2000) causes a decrease of the gradient of A.C.E. activity both in the synapses of inner and outer spiral plexuses of the lower part of organ of Corti.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Lokalisation von Azetyl-cholinesterase im Organ von Corti beim Meerschwein scheint in den oberen und unteren Touren der Cochlea verschieden zu sein. Die Verteilung des Enzyms beschreibt eine spiralförmige Stufung, die zum Grund hin progressiv ansteigt; diese Azetyl-cholinesterase wird in Form eines *durchgehenden gleichförmigen Streifens in den oberen Touren vorgefunden an* der Stelle der internen Haarzellen. In den unteren Touren wird das Enzym von einer zweiten Verbindung vervollständigt, an der Stelle der externen Haarzellen und des externen spiralen Plexus. Nachdem das Enzym Tönen von tiefen Frequenzen (300 N) während 2–4–10 Stunden ausgesetzt war, mit einer Intensität von 100 dB, sank die Aktivität der A.C.E. progressiv ab, vor allem in den oberen Touren der Cochlea. Der Einfluss von hohen Tönen (2000 N) hat einen Abfall der Stufung der A.C.E. zur Folge abwechselnd in den Synapsen und in dem internen und externen spiralen *Plexus* der unteren *Partie* des *Organs* von *Corti.*

BIBLIOGRAPHIE

BORGHESAN, E., 1958 : Sul significatio d l fascio pirale infragangli re. Société Internationale d'Audiologie. 4 Congrès, P dova, p. 397.

— 1959. On th Significance of the intragangli nic piral bundle. *Acta Otolaryng.* (Stockh.) *50*, 154.

CHURCHILL, J. A., SCHUKNECHT, H. F. et DORAN, R. 1956 : Acetyl holinesterase activity in the cochlea. *Laryngoscope 66*, 1.

D VIS, H. et DERBYSHIRE, A. J. 1935 : The acti n pot ntial of th auditory nerve. *Am. r. J. Physiol. 113*, 476.

ENGSTRÖM, H. 1958 : On the d uble in ervati n of the sensory pithelia f the inner . *Acta Otolaryng.* (Stockh.) *49*, 109.

ENGSTRÖM, H. et WERSÄLL, J. 1958. Stru ture and innervati n of th inneear ea sensory epitheli . *Int. R. v. Cytol. 7*, 535.

ENGSTRÖM, H., ADES, H. W. et HAWKINS, J. E., JR. 1965. Cellular pattern, nerve struct res, and fluid paces of the org n of Corti. *Contributi n t S ns ry Phy i logy.* W. D. Neff (edit). Academi Press, New Y rk, Lo d . pp. 1–61.

FERNANDEZ, C., 1951. The i n rv tion of the cochl a (guinea pig). *Laryngoscope 61*, 1152.

GACEK, R. R. 1961 : The fferent cochlear bundl in m n. *A h. Ot laryng.* (Chi) *4*, 690.

GISSELSSON, L., 1950. Experim ntal in estig tion i to the probl m of hum ral tra smission in the cochl a. *A ta Otolaryng.* (Stockh.) Suppl. *82*.

— 1960 Effect on microphonics of acetylcholine injected int the endolymphatic space Preliminary report. *Act Otolaryng* (Stockh.) *51* 636.

Hilding, D et Wersäll, J 1962 Cholinesterase and its relation t the nerv di gs in the inner ear *Acta Otolaryng* (Stockh.) 55, 205.

Iurato, S., 1962 Efferent fibers to the sensory cells of Corti' org n. *Exp. Cell Res.*, 27 162.

Koelle, G B., et Friedenwald, J S., 1949 A histochemical method for localisi g cholinesterase activity *Proc Soc Exp. Biol Med.*, 70 617

Martini, V 1940 Liberazione di sostanza acetilcolino-simile nella perilinf dell'orecchi interno del piccione durant la stimolazione sonora. *Boll Soc Ital Biol Spe* 15, 1102.

Portmann, M., 1952 *Les fibres nerveuses effé les cochléaires.* Thèse Bordea x.

Portmann, G Portmann, M., et Portm nn, Cl., 1953 La double inners tion d l'organe de Corti. *Act Otolaryng* (Stockh.) 43, 226.

Rasmussen, G. L., 1942 : A efferent cochlear bundle *Anat Rec.*, 82, 441

Rasmussen, G. L., Gacek, R. R., McCrane, E. P et Baker, C. C., 1960 Model of cochl ar nucleus (cat) displ ying its fferent and efferent connections. *Anat Rec.*, *136*, 344

Rossi, G 1963 L acétylcholinestérase cours du développement de l'oreille interne du cobaye. *Act Otolaryng* (Stockh.) Suppl. *170*

— 1964 L'innervation efférent des récepteurs vestibulaires. *Act Otolaryng* (Stockh.) 58, 230.

Rossi, G., et Cortesina, G 1962 Les fibres nerveuses efférentes vestibulaires. C. R. 59e Congrès Soc. f O.R.L.; p. 225

Rossi, G Vosteen, G., Buongiovanni, S., et Cortesina, G 1964 Experimental studies on the local effect of acetylcholine, anticholinergic substances nd cholinesterase inhibitors on vestibular functi n. *Act Otolaryng.* (Stockh.) *58*, 160

Schuknecht H. F Churchill, J A., et Doran, R., 1959 The localization f acetyl cholinesterase i the cochlea. *Arch. Otolaryng* (Chic.) 69 549

Smith, C., et Rasmussen, G., 1963 Ultrastructural cha ges i the efferent cochlear nerv endings following transection of the olivocochlear bundle i th chincilla. *Anat Rec* 145, 237

Smith, C. A., et Sjöstrand, F 1961 Structure of the nerve endings on the external hai cells of the guinea pig cochlea as studied by serial section. *J Ultrastruct Res.*, 5 523.

Spoendlin H. H., et Gacek, R. R 1963 Electromicroscopic study f the efferent and afferent i nervation of the organ f Corti i the cat. *Ann. Otol.*, 72, 660.

Vinnikov Ya., et Titova, L. K., 1964 *The organ of Corti. It Hist phy iology and Histochemistry* Consultant Burea New York.

Clinique d'Oto-Rhino-Laryngologi et I stitut d'Audiophonologie Faculté de Médicine Lyon, France

Acta oto-laryngologica 63 304–310 (1967)

STATISTICS IN OTOLOGY

A MORGON
Lyon France

Although the use of statistics in medicine is not new it would appear to be inadequate or too exclusive as yet. Following some work carried out at the Lyons Institute of Audiophonology under the direction of Professor P Mounier Kuhn we should like to consider this problem for a few moments We have purposely juxtaposed three entirely dissimilar enquiries. Three surveys in otology will serve as examples for our demonstration. The first is a study of presbyacusis using 600 patients of more than 65 years of age The second is devoted to the effects of professional traumatism of the ear on patients suffering from an infection of the middle ear the analysis is based on 556 cases including cases of professional deafness which served as control groups The third survey is concerned with audiometric observation of medically treated perceptive deafness the number of cases is doubled to 96 if each ear is considered separately

We have constantly called upon a qualified statistician. The method used is simple. After computation of the average X we have worked out the variance σ^2 or V and the standard deviation σ which is the square root of the variance The standard deviation shows the spread of subjects around the average It makes this method more accurate and fixes the limits of homogeneity of the categories.

The tests of significance are for deviations or differences. Student's *T* test compares the averages Snedecor's *F* test compares the variances We have also used test *X2* showing the significance of percentage differences

This methodical account looks like a mathematical statement but the formula cannot be applied in this way The method and the means of application have to be chosen When beginning a survey one must set out with the intention of using statistics. The doctor and statistician start collaborating the moment this or that survey is decided upon The problem is very soon evident Should one consider the patient as a whole the ear as a separate unit or take an even smaller unit the frequency

There should always be a control experiment Sometimes the theme has its own inherent controls Thus, in the enquiry on presbyacusis the comparison with normal adults is implicit but interest is concentrated above all on the various age groups among them the difference being shown in 5-year periods We have sometimes infringed this principle Our mistake can be seen in the third enquiry Is it possible to present a survey even with an analysis by statistical calculation without having a control group with cases treated with a placebo or not treated at all?

We shall glance rapidly at the figures that these three enquiries offer Statistical calculation gives us no golden number We shall see with what a clinical and critical eye we need to examine each purely numerical result.

Survey No 1 Presbyacusis

An enquiry on prebyacusis has been carried out for 3 years 600 patients have been examined, who fall into four categories

Category 1 126 patients over 70 years old from the Hospice des Charpennes.

Category 2 104 patients over 65 years old from the Hotel des Invalides du Travail (25 patients were between 65 and 70 years of age)

Category 3 130 patients over 70 years old examined at "Pavillon U" in 1962–63

Category 4 248 patients over 65 years old examined at "Pavillon U" in 1964–65 98 of whom were between 65 and 0 years old

The division into 5-year groups is as follows

Age	*Cases*
65–70	123
70–75	167
75–80	140
80–85	98
85–90	47
Over 90	25

We found ourselves with 477 patients over 70 years of age and introduced the 65–70 age group specially for purposes of comparison.

For all categories the examination consisted of

a tonal audiometric test,

a vocal audiometric test.

For groups 1 and 2, the examination was completed by

a psychological test exploring memory structuration and attention,

a sociological enquiry

It is not within our scope to present this enquiry but to show the difficulty of interpretati n even when helped by statistics.

Two points will demand our attention

the tonal curve

the test of intelligibility

We hall consider the tonal curve in 5-year groups

From the group aged 60–70 years to those over 90 the deviation between tonal loss on each frequency *did not* exceed 24 dB at 250 falling to 5 dB at 4000 nd ri ing t 16 dB at 8000 Hz.

Taking into account the accuracy of measurement and the multiplicity

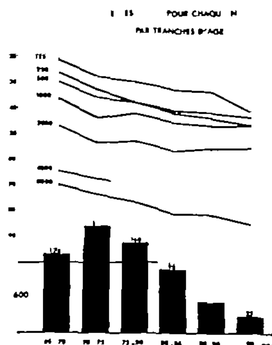


Fig 1

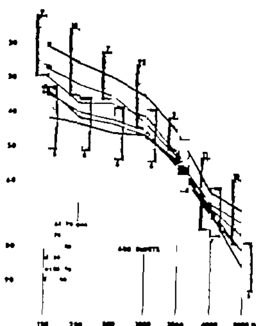


Fig 2.

FIGURES 1 and 2 Presbyacusis *Fig 1* h ws the distribution of subjects by gro ps of 5 years and pinpoints the loss in dB f each frequ ncy in groups of 5-yea intervals. *Fig 2* demonstrates the average tonal curv of each age-group

of variable factors compared with the ideal examination (patient, tester equipment) and remembering that calculations have shown that the curves were made at approximately 9 9 dB comparing too the figures of the standard deviation the lowest of which is 10 and the highest 22 dB this last number going beyond accurate measuring one can see that the average curves are of value in themselves

Every comparison of the curve of a patient of a particular age with his control curves can cause considerable mistakes Though the difference between the losses according to age groups and the frequencies may be significant in some cases, these differences are not significant in other cases.

The graph shows that the homogeneity of the categories although intentional in the first place is not genuine The highest numbers of the standard deviation show this absence of homogeneity and reveals clearly the heterogeneity of all otological categories

This heterogeneity is related above all to individual cases If one looks at the different age groups one can see that the standard deviation is as high in the largest category (of 70–75 year-olds) (107 patients) where it reaches the numbers 18 20 14 19 10 22, 20 as in the smallest category of patients (over 90 years old) (25 cases) where it reaches the numbers 19 16 16 16 16 15 and 15

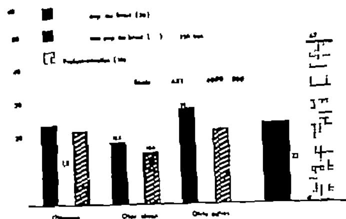


Fig. 3.

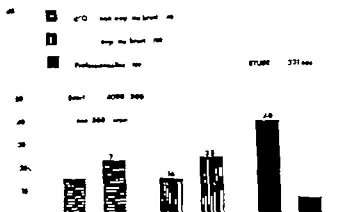


Fig. 4

Figures 3 and 4. A persistent professional noise on patients suffering from chronic infections of the middle ear. Fig. 3. Survey 1—study of the difference between B.C. 4000–B.C. 500. Fig. 4. Survey 2—study of the difference between A.C. 4000–A.C. 500 and study of R... (500 H...)

As we have shown, statistics allow us to draw conclusions from small numbers without the interpretation of the facts being distorted.

Let us state one further fact. The averages of the curves of intelligibility in Category 1 show that no age group reaches 100% intelligibility. In fact, by reverting to files A1 and establishing the percentage of cases reaching 100% intelligibility we saw that for 45% of the patients this 100% intelligibility was obtained at optima intensity.

Thus the standard deviation is not enough to account for the spread. The exact position of individual cases with reference to the normal control case still has to be defined.

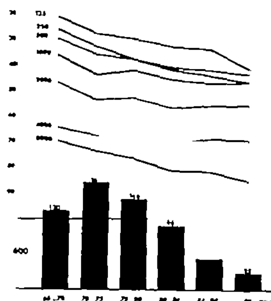


Fig 1

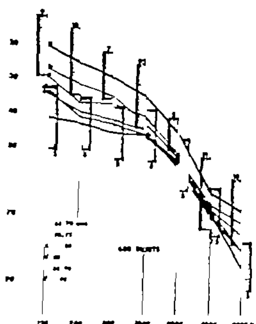


Fig 2

FIGURES 1 and 2 Presbyacusis *Fig 1* shows the distribution of subjects by groups of 5 years and pinpoints the loss in dB *for each frequency in groups of 5-year intervals.* *Fig 2* demonstrates the average tonal curve of each age-group.

of variable factors compared with the ideal examination (patient tester equipment) and remembering that calculations have shown that the curves were made at approximately 9 9 dB comparing too the figures of the standard deviation, the lowest of which is 10 and the highest 22 dB, this last number going beyond accurate measuring one can see that the average curves are of value in themselves

Every comparison of the curve of a patient of a particular age with his control curves can cause considerable mistakes Though the difference between the losses according to age groups and the frequencies may be significant in some cases, these differences are not significant in other cases

The graph shows that the homogeneity of the categories although intentional in the first place, is not genuine The highest numbers of the standard deviation show this absence of homogeneity and reveals clearly *the heterogeneity of all otological categories*

This heterogeneity *is related above all to individual cases* If one looks at the different age groups one can see that the standard deviation is as high in the largest category (of 70–75 year-olds) (107 patients) where it reaches the numbers 18 20 14 19 10 22 20 as in the smallest category of patients (over 90 years old) (25 cases) where it reaches the numbers 19 16 16 16 16 15 and 15

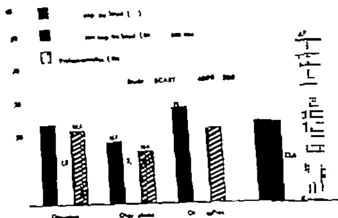


FIG. 3.

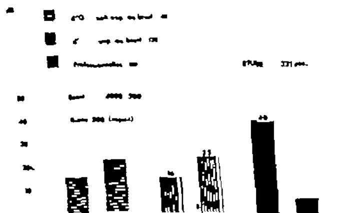


FIG. 4.

FIGURES 3 and 4. A persistent professional noise on patients suffering from disease or lesions of the middle ear. *Fig.* 3 Survey 1—study of the [illegible] between A.C. 4000 B.C. 500. *Fig.* 4 Survey 2—study of the difference between A.C. 4000, A.C. 500 and [illegible] of Rinne (500 H.)

As we have shown, statistics allow us to draw *conclusions from small* numbers without the interpretation of the facts *being distorted*.

Let us take one further fact. The averages of the *curves of intelligibility* in Category 1 show that no age group reaches 100% intelligibility. *In fact* by reverting to files A1 and establishing the *percentage of cases reaching* 100% intelligibility we saw that for 4 % of the patients this 100% intelligibility was obtained at optima intensity.

Thus the standard deviation is not enough to account *for the spread*. The exact position of individual cases with reference to the normal control case still has to be defined.

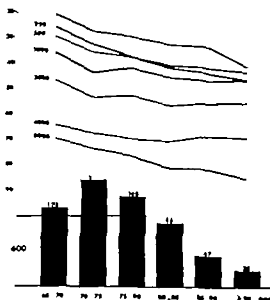


Fig 1

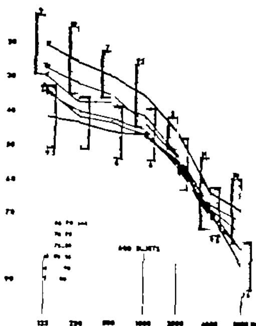


Fig 2.

Figures 1 and 2: Presbyacusis *Fig 1* hows the distribution of subject by groups of 5 years and pinpoint the loss in dB for ch frequ ncy in groups of 5-year intervals. *Fig 2* demonstrates th average tonal curve of ea h age-group.

of variable factors compared with the ideal examination (patient tester equipment) and remembering that calculations have shown that the curves were made at approximately 9 9 dB comparing too the figures of the *standard deviation the lowest of which is 10 and the highest 22 dB* this last number going beyond accurate measuring one can see that the average curves are of value in themselves

Every comparison of the curve of a patient of a particular age with his control curves can cause considerable mistakes Though the difference between the losses according to age groups and the frequencies may be significant in some cases, these differences are not significant in other cases

The graph shows that the homogeneity of the categories, although intentional in the first place is not genuine The highest numbers of the *standard deviation show this absence of homogeneity and reveals* clearly the heterogeneity of all otological categories

This heterogeneity is related above all to individual cases If one looks at the different age groups one can see that the standard deviation is as high in the largest category (of 70–75 year-olds) (167 patients) where it reaches the numbers 18 20 14 19 10 22 20 as in the smallest category of patients (over 90 years old) (25 cases) where it reaches the numbers *19 16 16 16 16 15 and 15*

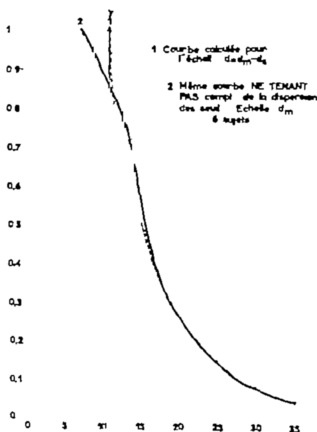


Fig. 3. La courbe pointillée est celle d la Fig. 2 à droite la courbe en trait plei la résultante des courbes individuelles de la Fig. 2 à gauche. Cett figure montre l' ne des ca ses de la différence des formes des courbes ux intensités limites de la perception.

le choix d'une sigmoïde sur le graphique d'audiométrie vocale et l'utilisation préférentielle d'une courbe exponentielle telle que nous l avons définie.

Cette différence tient essentiellement à l échelle employée en ordonnée. La courbe calculée que nous avons donnée pour la valeur des intensités $d = dm - ds$ est une courbe exponentielle qui coupe l axe 1 parallèle à l'axe des ordonnées en un point d'ordonnée $n - 1$ sur une droite parallèle à l'axe des abscisses. L autre branche de la courbe est asymtote à l axe des abscisses. Par contre, si l'on prend pour échelle l échelle des *intensités* physiques, c est-à-dire une échelle *dm* qui ne tient pas compte de la dispersion des seuils chez le sujet normal, et que l on calcule à partir des courbes théoriques de chaque sujet (extrapolées des 4 points de mesure) on s aperçoit que la courbe moyenne dans la région où se situe les valeurs *ds* prend une forme qui s'incurve d autant plu que le nombre de sujets testé est élevé (Fig. 3) Il existe ur cette partie de la courbe une influence de la répartition gaussienne de la valeur *ds* La courbe sigmoïde est donc simplement la représentation statistique d'une population lorsqu on ne tient pas compte

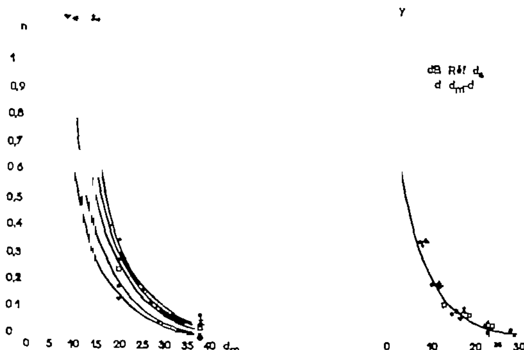


FIG. 2. Le graphique de gauche montre les courbes individuelles (4 mesures expérimentales à 20 25 30, 35 dB) Le graphique de droite montre les courbes individuelles lorsque l échelle des intensités [d] a pour valeur l'intensité acoustique [d_m] moins la valeur de l'intensité limite [ds] (valeur individuelle)

chacun des sujets on obtient des courbes qui sont tout à fait semblables à la courbe théorique, mais la courbe individuelle recoupe la parallèle aux abscisses d ordonnée $n=1$ en un point qui est différent et dont la variation peut atteindre 10 dB Il y a donc une dispersion des résultats individuels près du seuil (Fig 2)

Ayant considéré ce fait, nous pouvons utiliser une autre méthode graphique de représentation c est à-dire au lieu de prendre comme référence en ordonnée l intensité [*dm*] (en dB) nous prenons l intensité [*d*] en ayant défini comme précédemment $d=dm-ds$ C'est à-dire que si l on prend comme origine *ds* tous les points des sujets pris individuellement viennent se grouper autour de la courbe théorique Autrement dit si la définition du zéro d audiométrie vocale est statistiquement fondée pour un groupe de sujets, elle ne l est plus pour une mesure individuelle dont pour un graphique de mesure ou l on retrace la courbe d un sujet D autant plus que cette valeur change suivant le matériel vocal employé et suivant le mode de transmission de l information au sujet puisque la valeur *ds* n est pas la même en mono et en biauriculaire

La deuxième remarque que nous voudrions faire à ce sujet concerne les graphiques d audiométrie vocale. On sait que la courbe d audiométrie vocale considérée comme courbe normale est toujours tracée en sigmoïde Nous venons de voir que la courbe réelle est une courbe exponentielle Cette différence doit pouvoir être expliquée de façon à justifier à la fois

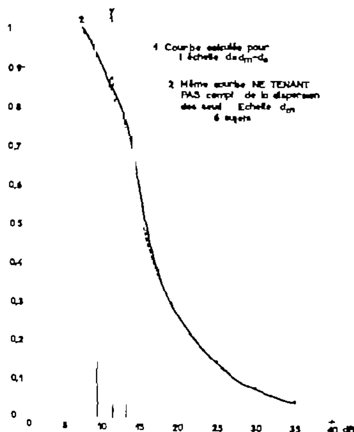


Fig. 3. La courbe pointillée est celle de la Fig 3 à droite, la courbe en trait plein l résultante des courbes individuelles d la Fig 3 à gauche Cett figure montre l'une des causes de la différence des formes des courbes aux intensités limites d la perception.

le choix d une sigmoïde sur le graphique d'audiométrie vocale et l utilisation préférentielle d une courbe exponentielle telle que nous l avons définie.

Cette différence tient essentiellement à l'échelle employée en ordonnée La courbe calculée que nous avons donnée pour la valeur des intensités $d = dm - ds$ est une courbe exponentielle qui coupe l axe } parallèle à l'axe des ordonnées en un point d ordonnée $n = 1$ sur une droite parallèle à l axe des abscisses. L autre branche de la courbe est asymtote à l axe des abscisses. Par contre, si l'on prend pour échelle l échelle des intensités physiques, c'est-à-dire une échelle *dm* qui ne tient pas compte de la dispersion des seuils chez le sujet normal, et que l on calcule à partir des courbes théoriques de chaque sujet (extrapolées des 4 points de mesure) on s aperçoit que la courbe moyenne dans la région où se situe les valeurs *ds* prend une forme qui s incurve d autant plus que le nombre de sujets testé est élevé (Fig. 3) Il existe sur cette partie de la courbe une influence de la répartition gaussienne de la valeur *ds* La courbe sigmoïde est donc simplement la représentation statistique d'une population lorsqu on ne tient pas compte

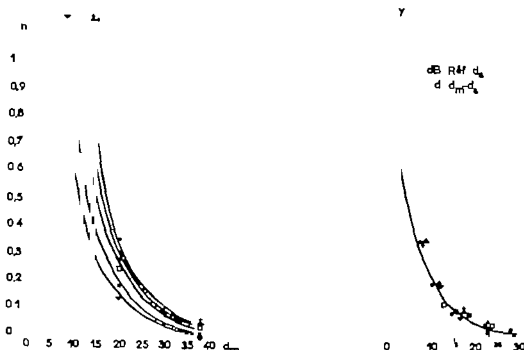


FIG 2. Le graphique de gauche montre les courbes individuelles (4 mesures expérimentales à 20 25 30, 35 dB) Le graphique de droite montre les courbes individuelles lorsque l'échelle des intensités [*d*] a pour valeur l'intensité acoustique [*d*] moins la valeur de l'intensité limite [*ds*] (valeur individuelle)

chacun des sujets on obtient des courbes qui sont tout à fait semblables à la courbe théorique mais la courbe individuelle recoupe la parallèle aux abscisses d'ordonnée $n = 1$ en un point qui est différent et dont la variation peut atteindre 10 dB Il y a donc une dispersion des résultats individuels près du seuil (Fig 2)

Ayant considéré ce fait nous pouvons utiliser une autre méthode graphique de représentation c'est-à-dire au lieu de prendre comme référence en ordonnée l'intensité [*dm*] (en dB) nous prenons l'intensité [*d*] en ayant défini comme précédemment $d = dm - ds$ C'est-à-dire que si l'on prend comme origine *ds* tous les points des sujets pris individuellement viennent se grouper autour de la courbe théorique Autrement dit, si la définition du zéro d'audiométrie vocale est statistiquement fondée pour un groupe de sujets, elle ne l'est plus pour une mesure individuelle dont pour un graphique de mesure où l'on retrace la courbe d'un sujet D'autant plus que cette valeur change suivant le matériel vocal employé et suivant le mode de transmission de l'information au sujet puisque la valeur *ds* n'est pas la même en mono et en biauriculaire

La deuxième remarque que nous voudrions faire à ce sujet concerne les graphiques d'audiométrie vocale On sait que la courbe d'audiométrie vocale considérée comme courbe normale est toujours tracée en sigmoïde Nous venons de voir que la courbe réelle est une courbe exponentielle Cette différence doit pouvoir être expliquée de façon à justifier à la fois

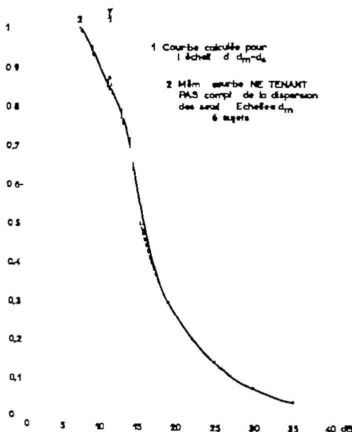


Fig. 3. La courbe pointillée est celle de la Fig. 2 à droite, la courbe en trait plein la résultante des courbes individuelles de la Fig. 2 à gauche Cett figure montre l'une des causes de la différence des formes des courbes intensités limites de la perception.

le choix d'une sigmoïde sur le graphique d'audiométrie vocale et l utilisation préférentielle d'une courbe exponentielle telle que nous l avons définie

Cette différence tient essentiellement à l échelle employée en ordonnée. La courbe calculée que nous avons donnée pour la valeur des intensités $d = dm - ds$ est une courbe exponentielle qui coupe l'axe 1 parallèle à l axe des ordonnées en un point d ordonnée $n = 1$ sur une droite parallèle à l axe des abscisses. L autre branche de la courbe est asymtote à l axe des abscisses. Par contre si l'on prend pour échelle l'échelle des intensités physiques, c est-à-dire une échelle dm qui ne tient pas compte de la dispersion des seuils chez le sujet normal, et que l on calcule à partir des courbes théoriques de chaque sujet (extrapolées des 4 points de mesure) on s aperçoit que la courbe moyenne dans la région où se situe les valeurs ds prend une forme qui s'incurve d'autant plus que le nombre de sujets testé est élevé (Fig. 3) Il existe sur cette partie de la courbe une influence de la répartition gaussienne de la valeur d La courbe sigmoïde est donc simplement la représentation statistique d'une population lorsqu on ne tient pas compte

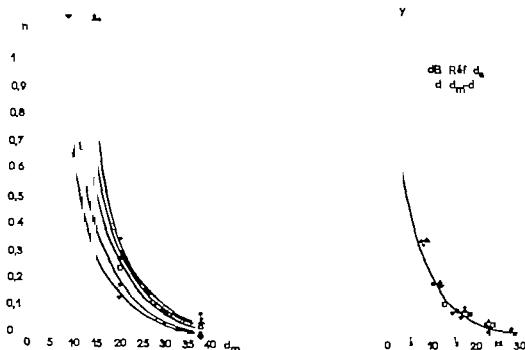


Fig. 2. Le graphique de gauche montre les courbes individuelles (4 mesures expérimentales à 20, 25, 30, 35 dB) Le graphique de droite montre les courbes individuelles lorsque l échelle des intensités [d] a pour valeur l intensité acoustique [d_m] m ins la valeur de l'intensité limite [ds] (valeur individu lle)

chacun des sujets on obtient des courbes qui sont tout à fait semblables à la courbe théorique, mais la courbe individuelle recoupe la parallèle aux abscisses d ordonnée $n=1$ en un point qui est différent et dont la variation peut atteindre 10 dB Il y a donc une dispersion des résultats individuels près du seuil (Fig 2)

Ayant considéré ce fait nous pouvons utiliser une autre méthode graphique de représentation c est à-dire au lieu de prendre comme référence en ordonnée l intensité [dm] (en dB) nous prenons l intensité [d] en ayant défini comme précédemment $d=dm-ds$ C'est à-dire que si l on prend comme origine ds tous les points des sujets pris individuellement viennent se grouper autour de la courbe théorique Autrement dit, si la définition du zéro d audiométrie vocale est statistiquement fondée pour un groupe de sujets, elle ne l est plus pour une mesure individuelle dont pour un graphique de mesure ou l on retrace la courbe d un sujet D autant plus que cette valeur change suivant le matériel vocal employé et suivant le mode de transmission de l information au sujet puisque la valeur ds n est pas la même en mono et en biauriculaire

La deuxième remarque que nous voudrions faire à ce sujet concerne les graphiques d audiométrie vocale On sait que la courbe d audiométrie vocale considérée comme courbe normale est toujours tracée en sigmoïde Nous venons de voir que la courbe réelle est une courbe exponentielle Cette différence doit pouvoir être expliquée de façon à justifier à la fois

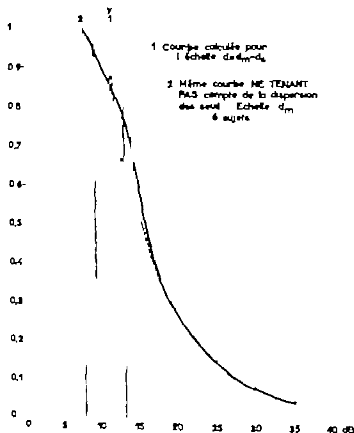


FIG. 3. La courbe pointillée est celle de la Fig 2 à droite, la courbe en trait plei la résultante des courbes indi iduelles d la Fig. 2 à gauche. Cett figure montre l'une des causes de la différence des formes des courbes intensités limites de l perception

le choix d'une sigmoïde sur le graphique d audiométrie vocale et l utilisation préférentielle d'une courbe exponentielle telle que nous l avons définie.

Cette différence tient essentiellement à l échelle employée en ordonnée. La courbe calculée que nous avons donnée pour la valeur des intensités $d = dm - ds$ est une courbe exponentielle qui coupe l axe Y parallèle à l'axe des ordonnées en un point d'ordonnée $n = 1$ sur une droite parallèle à l axe des abscisses. L autre branche de la courbe est asymtote à l'axe des abscisses. Par contre si l on prend pour échelle l échelle des intensités physiques, c est-à-dire une échelle *dm* qui ne tient pas compte de la dispersion des seuils chez le sujet normal et que l on calcule à partir des courbes théoriques de chaque sujet (extrapolées des 4 points de mesure) on s aperçoit que la courbe moyenne dans la *région où* se situe les valeurs *ds* prend une forme qui s incurve d'autant plus que le nombre de sujets testé est élevé (Fig. 3). Il existe sur cette partie de la courbe une influence de la répartition gaussienne de la valeur *ds*. La courbe sigmoïde est donc simplement la représentation statistique d'une population lorsqu on ne tient pas compte

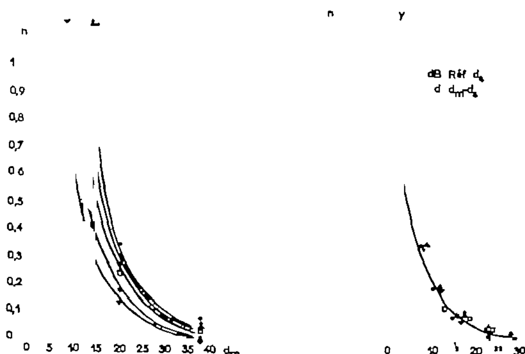


FIG. 2 Le graphique de gauche m ntre les courbes individu lles (4 mesures expérimentales à 20 25 30, 35 dB) Le graphique de droite montre les courbes individuelles lorsque l échelle des intensités [*d*] a pour valeur l'intensité acoustique [*d*] m in la valeur de l'intensité limite [*ds*] (valeu individuelle)

chacun des sujets on obtient des courbes qui sont tout à fait semblables à la courbe théorique, mais la courbe individuelle recoupe la parallèle aux abscisses d ordonnée $n = 1$ en un point qui est différent et dont la variation peut atteindre 10 dB Il y a donc une dispersion des résultats individuels près du seuil (Fig 2)

Ayant considéré ce fait, nous pouvons utiliser une autre méthode graphique de représentation, c est-à-dire au lieu de prendre comme référence en ordonnée l intensité [*dm*] (en dB) nous prenons l intensité [*d*] en ayant défini comme précédemment $d = dm - ds$ C'est à-dire que si l on prend comme origine *ds* tous les points des sujets pris individuellement viennent se grouper autour de la courbe théorique Autrement dit, si la définition du zéro d audiométrie vocale est statistiquement fondée pour un groupe de sujets, elle ne l est plus pour une mesure individuelle dont pour un graphique de mesure où l on retrace la courbe d un sujet D autant plus que cette valeur change suivant le matériel vocal employé et suivant le mode de transmission de l information au sujet puisque la valeur *ds* n est pas la même en mono et en biauriculaire

La deuxième remarque que nous voudrions faire à ce sujet concerne les graphiques d audiométrie vocale On sait que la courbe d audiométrie vocale considérée comme courbe normale est toujours tracée en sigmoïde Nous venons de voir que la courbe réelle est une courbe exponentielle Cette différence doit pouvoir être expliquée de façon à justifier à la fois

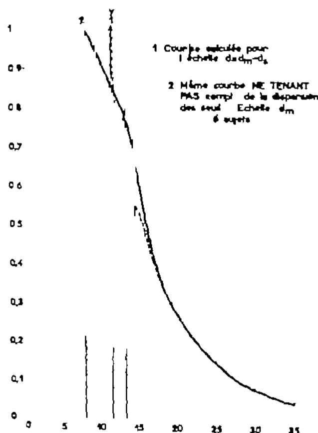


Fig. 3. La courbe pointillée est celle de la Fig. 2 à droit la courbe en trait plein la résultante des courbes indi iduelles de la Fig 2 à gauche Cett figure montre l'une des causes de la différence des formes des courbes aux intensités limites de la perception

le choix d'une sigmoïde sur le graphique d audiométrie vocale et l'utilisation préférentielle d'une courbe exponentielle telle que nous l'avons définie

Cette différence tient essentiellement à l'échelle employée en ordonnée. La courbe calculée que nous avons donnée pour la valeur des intensités $d = dm - ds$ est une courbe exponentielle qui coupe l axe Y parallèle à l'axe des ordonnées en un point d ordonnée $n = 1$ sur une droite parallèle à l'axe des abscisses. L autre branche de la courbe est asymtote à l'axe des abscisses. Par contre si l on prend pour échelle l échelle des intensités physiques, c est-à-dire une échelle *dm* qui ne tient pas compte de la dispersion des seuils chez le sujet normal et que l on calcule à partir des courbes théoriques de chaque sujet (extrapolées des 4 points de mesure) on s aperçoit que la courbe moyenne dans la région où se situe les valeurs *ds* prend une forme qui 'incurve d'autant plu que le nombre de sujets testé est élevé (Fig. 3) Il existe sur cette partie de la courbe une influence de la répartition gaussienne de la valeur *ds* La courbe sigmoïde est donc simplement la représentation statistique d'une population lorsqu on ne tient pas compte

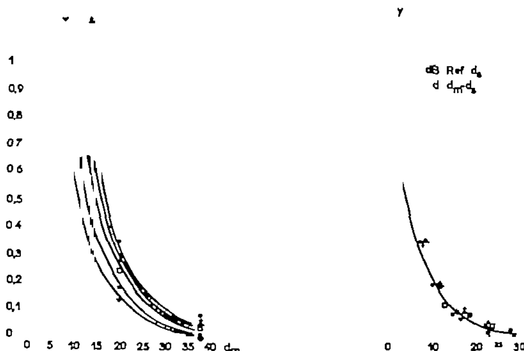


FIG. 2. Le graphique de gauche montre les courbes individuelles (4 mesures expérimentales à 20, 25, 30, 35 dB). Le graphique de droite montre les courbes individuelles lorsque l'échelle des intensités [d] a pour valeur l'intensité acoustique [d] moins la valeur de l'intensité limite [ds] (valeur individuelle).

chacun des sujets on obtient des courbes qui sont tout à fait semblables à la courbe théorique, mais la courbe individuelle recoupe la parallèle aux abscisses d'ordonnée $n = 1$ en un point qui est différent et dont la variation peut atteindre 10 dB. Il y a donc une dispersion des résultats individuels près du seuil (Fig. 2).

Ayant considéré ce fait, nous pouvons utiliser une autre méthode graphique de représentation, c'est-à-dire au lieu de prendre comme référence en ordonnée l'intensité [dm] (en dB) nous prenons l'intensité [d] en ayant défini comme précédemment $d = dm - ds$. C'est-à-dire que si l'on prend comme origine ds tous les points des sujets pris individuellement viennent se grouper autour de la courbe théorique. Autrement dit, si la définition du zéro d'audiométrie vocale est statistiquement fondée pour un groupe de sujets, elle ne l'est plus pour une mesure individuelle dont pour un graphique de mesure où l'on retrace la courbe d'un sujet. D'autant plus que cette valeur change suivant le matériel vocal employé et suivant le mode de transmission de l'information au sujet puisque la valeur ds n'est pas la même en mono et en biauriculaire.

La deuxième remarque que nous voudrions faire à ce sujet concerne les graphiques d'audiométrie vocale. On sait que la courbe d'audiométrie vocale considérée comme courbe normale est toujours tracée en sigmoïde. Nous venons de voir que la courbe réelle est une courbe exponentielle. Cette différence doit pouvoir être expliquée de façon à justifier à la fois

des facteurs individuels dans l identification de la parole Par contre la courbe exponentielle est soit l indication de la variation individuelle de la perception de la parole soit une valeur statistique *moyenne lorsqu on tient* compte de la dispersion de la limite de la perception des phonèmes chez le sujet normal

Il est donc logique de ne pas employer une courbe sigmoïde dans un graphique qui s adresse à des mesures individuelles mais par contre de l employer lorsqu on désire faire des mesures collectives d une population sans tenir compte de la dispersion de la limite de perception individuelle Mais pour tout ce qui concerne les études individuelles, il est illogique *d utiliser* comme référence une courbe sigmoïde

Signification du paramètre « R »

Nous avons remarqué que le paramètre [R] est identique si l on pre sente les listes du test phonétique en monoauriculaire en biauriculaire et même comme nous le verrons en présence de bruit La raison de la progression *géométrique* est la *même* Lorsque *par* contre on s adresse non plus à des phonèmes, mais à des syllabes ou des mots, cette valeur change D autre part la valeur du seuil de discrimination *ds* s élève en intensité lorsque les difficultés de discrimination augmentent et lorsqu il est nécessaire d identifier non plus des phonèmes mais des mots. A plus forte inten sité on s aperçoit que, plus l identification de l unite est facile plus l amé lioration de la distorsion est rapide

En effet si l on utilise séparément *par* exemple la perception des con *sonnes constrictives /f/ et /s/ et la perception des voyelles ouvertes*, on s aperçoit que pour les constrictives, la valeur du paramètre R de 5 en 5 dB est égal à $^1/_4$, par contre, cette même valeur pour les voyelles est égal à $^1/_3$ Le niveau *ds* pour les consonnes constrictives est à 17 dB le niveau *ds* pour les voyelles est à 12 dB (pour l ensemble des sujets)

Expérimentation de la perception phonétique dans le bruit

Nous avions étudié chez les mêmes sujets que précédemment quelles étaient les possibilités d identification de la parole émise à une intensité confortable au-dessus du seuil en fonction du niveau de bruit ajouté au signal

Le signal a été donné à 50 dB au-dessus du seuil de référence en biauri culaire et un bruit blanc a *été ajouté la vérification de son niveau ayant* été faite à l oreille artificielle au niveau de l écouteur

On a ainsi pu calculer le rapport signal–bruit et effectuer une étude des déformations phonétiques en fonction des variations de ce rapport (Fig 4)

Le graphique des résultats nous montre que la zone de distorsion se situe entre moins 10 et plus 20 dB du rapport signal–bruit Nous nous aper

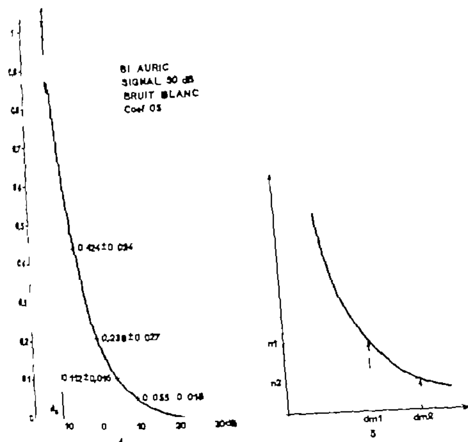


Fig. 4 Courbe expérimentale de la discrimination phonétique dans le bruit pour un signal de 50 dB et une intensité de bruit variable En abscisse la valeur du rapport signal-bruit en dB, en ordonné les erreurs commises.
Fig. 5. La mesure à deux intensités permet de déterminer les variables de la courbe du seuil compte-tenu de sa formulation mathématique

cevons que la progression est comme précédemment une progression géométrique, qu'elle répond à la formule que nous avons donné $n = e^{d \log R}$ que la valeur R est la même que précédemment pour l'audition près du seuil.

Application de ces données à la mesure clinique de l'audition

1 Détermination du seuil de la perception vocale

Dans la formule que nous avons donnée servant à définir le seuil de la perception vocale nous sommes en présence de trois variables dont deux sont liées entre elles la variable (ds) qui est très certainement le point le plus important de la mesure, dépend à la fois des qualités acoustiques de la cochlée et des circuits d'intégration et d'identification donc des qualités psycho-physiologiques du sujet, pour un test déterminé pour des unités définies.

des facteurs individuels dans l identification de la parole Par contre la courbe exponentielle est soit l indication de la variation individuelle de la perception de la parole, soit une valeur statistique moyenne lorsqu on tient compte de la dispersion de la limite de la perception des phonèmes chez le sujet normal

Il est donc logique de ne pas employer une courbe sigmoide dans un graphique qui s adresse à des mesures individuelles mais par contre de l employer lorsqu on désire faire des mesures collectives d une population sans tenir compte de la dispersion de la limite de perception individuelle Mais pour tout ce qui concerne les études individuelles, il est illogique d utiliser comme référence une courbe sigmoide.

Signification du paramètre « R »

Nous avons remarqué que le paramètre [R] est identique si l on presente les listes du test phonétique en monoauriculaire en biauriculaire et même comme nous le verrons en présence de bruit La raison de la progression géométrique est la même Lorsque par contre on s adresse non plus a des phonèmes, mais à des syllabes ou des mots, cette valeur change D autre part la valeur du seuil de discrimination *ds* s élève en intensité lorsque les difficultés de discrimination augmentent et lorsqu il est nécessaire d identifier non plus des phonèmes mais des mots A plus forte intensité on s aperçoit que plus l identification de l unité est facile, plus l amélioration de la distorsion est rapide

En effet si l on utilise séparément par exemple, la perception des consonnes constrictives /f/ et /s/ et la perception des voyelles ouvertes, on s aperçoit que pour les constrictives, la valeur du paramètre R de 5 en 5 dB est égal à $^1/_2$, par contre cette même valeur pour les voyelles est égal à $^1/_4$ Le niveau *ds* pour les consonnes constrictives est a 17 dB le niveau *ds* pour les voyelles est à 12 dB (pour l ensemble des sujets)

Expérimentation de la perception phonétique dans le bruit

Nous avions étudié chez les mêmes sujets que précédemment quelles étaient les possibilités d identification de la parole émise à une intensité confortable au-dessus du seuil en fonction du niveau de bruit ajouté au signal

Le signal a été donné à 50 dB au-dessus du seuil de référence en biauriculaire et un bruit blanc a été ajouté la vérification de son niveau ayant été faite à l oreille artificielle au niveau de l écouteur

On a ainsi pu calculer le rapport signal-bruit et effectuer une étude des déformations phonétiques en fonction des variations de ce rapport (Fig 4)

Le graphique des résultats nous montre que la zone de distorsion se situe entre moins 10 et plus 20 dB du rapport signal-bruit Nous nous aper

ZUSAMMENFASSUNG

Die Studie der phonetischen Wahrnehmung am Limes der Hörbarkeit, durchgeführt mit Hilfe der Wortlisten des phonetischen Tests, erlaubt es, eine exponentielle Kurve aufzustellen, deren Parameter sich auf zwei Elemente beschränken können ein Element ist abhängig von der Quantität der akustischen Information enthalten in der von der Cochlea aufgenommenen Sendung, und ein zweites Element ist abhängig von den psycho-physiologischen Qualitäten der Wahrnehmung der Sprache Auf diesem Wege kann man zeigen, dass die erhaltenen Ergebnisse anwendbar sind nicht nur für den Limes der Wahrnehmung, sondern auch für die Wahrnehmung mit Schallbestreuung, um die cochlearen akustischen Schwierigkeiten und die Störungen d r phonetischen Integration der Sprache zu messen.

Institut d'Audi ph nologi
Faculté d Médecine
Lyo France

Le deuxième facteur [R] qui est gal à [r^*] est en réalité un facteur dépendant à la fois de la nature acoustique du message et de l état acoustique de la cochlée Les deux valeur [r] et [q] sont liées entre elles, le tout est de définir ce que l on prend pour échelle de 5 en 5 ou de 10 en 10 dB Il nous paraît, vu les résultats de notre expérimentation que l échelle de 5 en 5 dB est la plus valable et la plus pratique étant donné que la mesure audiométrique est en général faite avec cette échelle d intensité Mais il est très loisible de mesurer de 10 en 10 dB en prenant la racine carrée de 5 en 5 dB

En fin de compte, nous nous trouvons devant deux variables qu il s agit de définir il suffit théoriquement de deux mesures (Fig 5)

Dans le test phonétique d intégration nous avons proposé la même mesure 90 dB avec et sans bruit Nous faisons une mesure sans bruit qui nous donne le chiffre des déformations provoquées par la surdité par les difficultés de langage, par des troubles d articulation et nous comparons ces résultats avec une mesure faite, avec un rapport signal–bruit tel que nous nous trouvons près du seuil de la distorsion, c est à-dire qu un sujet normal commence lui même à faire quelques erreurs Si la valeur [ds] est élevée la courbe est déplacée, au niveau 90 dB avec bruit nous notons des erreurs proportionnelles à la variable [ds] la valeur [dm] étant la même ainsi que la valeur [R] puisque nous utilisons le même test dans la même oreille La comparaison des deux nous permet donc de connaître la valeur [ds] ou tout au moins son effet Si cette variation dépasse les limites étudiées statistiquement comme normales, on doit la considérer comme pathologique D ou la possibilité de mesurer indépendamment de l état cochléaire de la connaissance linguistique et des possibilités articulatoires du sujet la valeur des mécanismes psycho-physiologiques d intégration auditive Cette technique nous a permis d ailleurs de donner les normes du sujet normal, de définir les altérations fonctionnelles et des altérations lésionnelles atteignant les voies auditives

Il nous a paru intéressant à propos de cette étude sur la perception phonétique au seuil d audition de montrer comme un test d abord empirique trouve à la fois sa justification et sa valeur dans une expérimentation dirigée vers l étude des modalités de la perception des phonèmes et leur variabilité près du seuil

SUMMARY

Study of phonetic perception at the audition threshold carried out with the word lists of the phonetic test, allows us to show an exponential curve whose parameters can be reduced to two elements, one of which depends on the acoustic information quantity contained in the message received by the cochlear and the other on the psycho-physiological qualities of speech perception The results obtained in such a way are shown to be suitable for threshold perception as well as for perception in noise and to the measurement of the cochlear acoustic difficulties as well as to the difficulties of phonetic integration of speech

ZUSAMMENFASSUNG

Die Studie der phonetischen Wahrnehmung am Limes der Hörbarkeit, durchgeführt mit Hilfe der Wortlisten des phonetischen Tests, erlaubt es, eine exponentielle Kurve aufzustellen, deren Parameter sich auf zwei Elemente beschränken können ein Element ist abhängig von der Quantität der akustischen Information enthalten in der von der Cochlea aufgenommen n Sendung, und ein zweites Element ist abhängig von den psycho-physiologischen Qualitäten der W hrnehmung der Sprache Auf diesem Wege kann man zeigen, dass die erhaltenen Ergebnisse anwendbar sind nicht nur für den Limes der Wahrnehmung, sondern auch für die Wahrn hmung mit Schallbestreuung, um di cochlearen akustischen Schwierigkeiten und die Störungen der phonetischen Integration der Sprache zu messen

Institut d'Audi phonologie
Faculté de Médecine
Lyon, France

Le deuxième facteur [R] qui est gal à [r^s] est en réalité un facteur dépendant à la fois de la nature acoustique du message et de l état acoustique de la cochlée. Les deux valeur [r] et [q] sont liées entre elles, le tout est de définir ce que l on prend pour échelle de 5 en 5 ou de 10 en 10 dB. Il nous parait vu les résultats de notre expérimentation que l échelle de *5 en 5 dB* est la plus valable et la plus pratique étant donné que la mesure audiométrique est en général faite avec cette échelle d intensité Mais il est très loisible de mesurer de 10 en 10 dB en prenant la racine carrée de 5 en 5 dB

En fin de compte, nous nous trouvons devant deux variables qu il s agit de définir il suffit théoriquement de deux mesures (Fig 5)

Dans le test phonétique d intégration nous avons proposé la même mesure 90 dB avec et sans bruit Nous faisons une mesure sans bruit qui nous donne le chiffre des déformations provoquées par la surdité par les difficultés de langage par des troubles d articulation et nous comparons ces résultats avec une mesure faite, avec un rapport signal–bruit tel que nous nous trouvons près du seuil de la distorsion, c est à-dire qu un sujet normal commence lui même à faire quelques erreurs Si la valeur [ds] est élevée la courbe est déplacée au niveau 90 dB avec bruit nous notons des erreurs proportionnelles à la variable [ds] la valeur [dm] étant la même ainsi que la valeur [R] puisque nous utilisons le même test dans la même oreille La comparaison des deux nous permet donc de connaître la valeur [ds] ou tout au moins son effet Si cette variation dépasse les limites étudiées statistiquement comme normales, on doit la considérer comme pathologique D ou la possibilité de mesurer indépendamment de l état cochléaire, de la connaissance linguistique et des possibilités arti culatoires du sujet la valeur des mécanismes psycho-physiologiques d in tégration auditive Cette technique nous a permis d ailleurs de donner les normes du sujet normal de définir les altérations fonctionnelles et des altérations lésionnelles atteignant les voies auditives

Il nous a paru intéressant à propos de cette étude sur la perception phonétique au seuil d audition de montrer comme un test d abord em pirique trouve à la fois sa justification et sa valeur dans une expérimenta tion dirigée vers l étude des modalités de la perception des phonèmes et leur variabilité près du seuil

SUMMARY

Study of phonetic perception at the audition threshold carried out with the word lists of the phonetic test allows us to show an exponential curve whose parameters can be reduced to two elements, one of which depends on the acoustic information quantity contained in the message received by the cochlear and the other on the psycho-physiological qualities of speech perception The results obtained in such a way are shown to be suitable for threshold percep tion as well as for perception in noise and to the measurement of the cochlear acoustic difficulties as well as to the difficulties of phonetic integration of speech

ment-stimulus qui nous paraisse efficace sans cependant qu'il soit pénible pour le sujet, d'autant que bien sûr ce mouvement doit être répété un grand nombre de fois. Finalement nous avons effectué nos expériences en utilisant deux types de stimulation différente chaque fois chez des sujets assis, demi-couchés ou couchés

— soit un mouvement pendulaire symétrique entretenu, le fauteuil effectuant, en des temps variables de 7 à 10 s un mouvement horaire puis antihoraire d une amplitude le plus souvent voisine de 1/0 degrés. L accélération maxima varie de 12 5/s² à 170/s suivant la période choisie.

— soit un mouvement asymétrique complet, horaire ou antihoraire effectuant en des temps variables de 4 ou 10 s une amplitude de 100 à 1/0 degrés, l'accélération maxima ainsi réalisée pouvant aller de 40 /s² à 400 /s²

B. *L EEG*

D emblée et du fait des conditions d appareillage nous avons dû limiter nos dérivations. Il est généralement admis que les centres vestibulaires cérébraux doivent se trouver dans la région temporale. Après différents essais nous avons recueilli l activité électrique cérébrale en dérivations bipolaires, entre 5 électrodes placées, l une au vertex et 2 à gauche, chaque foi l un dans la région temporale inférieure (2 cm au-dessus du conduit auditif externe) l autre dans la région occipitale (à 4 cm de la ligne médiane et 4 cm au-dessus de l'inion) Nous espérions ainsi avec de grandes distances interélectrodes recueillir le maximum de renseignements Nous avons utilisé des électrodes en argent, collées au collodion.

C. *L appareillage de recueil et d'analyse*

L activité électrique était recueillie sur appareil EEG standard multi canaux et de là, enregistrée sur enregistreur magnétique à quatre pistes. Trois de ces pistes recueillaient l'activité EEG la première entre l électrode temporale inférieure et l électrode occipitale droites, la seconde en symétrie à gauche la troisième entre l électrode temporale inférieure droite et le vert x la quatrième pistes enregistrait les top de synchronisation qui nou étaient fournis par le fauteuil lui-même.

Les bandes d'enregistrement magnétique ont été ensuite systématiquement analysées, piste par piste et seconde par seconde de chaque stimulation sur un Mnémograph Alvar Cet appareil, rappelons-le, utilise les propriétés du tube à mémoire Celui-ci se présente comme un tube cathodique le faisceau d électron modifiant la charge de micro condensateurs constituant une cible diélectrique chaque stimulation synchronise un balayage et l'on balaie ainsi tout ou partie de la cible diélectrique au cours d'une épreuve de stimulation La lecture de la cible se fait par lignes verticales, toutes les charges recueillies sur une même verticale caractérisant la réponse EEG à des instants synchrones de la période choisie leur somme tend vers zéro si l'EEG, à un instant donné est purement aléatoire par

Acta oto-laryngologica 63 320–329 (1967)

RECHERCHE DE POTENTIELS ÉVOQUÉS D'ORIGINE VESTIBULAIRE CHEZ L'HOMME

G F Greiner M Collard C Conraux P Picart et F Rohmer
Strasbourg France

Grâce aux promoteurs de la théorie de l'information, il a pu être appliquée à l'électroencéphalographie (EEG) une méthode statistique qui permet d'isoler au sein de l'activité électroencéphalographique spontanée, de caractère essentiellement aléatoire la réponse cérébrale évoquée par un stimulus sensoriel L'activité électrique continue du cerveau peut en effet être assimilée à un « bruit » (« activité non liée au phénomène étudié ») alors que la réponse cérébrale évoquée par le stimulus, variable suivant le lieu d'enregistrement mais de forme déterminée est un « signal » En répétant le stimulus un nombre satisfaisant de fois et en sommant algébriquement les activités EEG totales concécutives à chacun de ces stimuli, la fraction spontanée va s'effacer et la fraction déterminée va par la constance de sa forme s'accuser et finalement persister seule Il y aura amélioration progressive du rapport signal/bruit.

Depuis 5 ans environ ont été étudiés les P E. (potentiels évoqués) par des stimuli visuels auditifs ou somesthésiques leur intérêt neurophysiologique et clinique est évident Par contre nous n'avons pas connaissance de travaux antérieurs faisant état chez l'homme dans les conditions physiologiques, de la mise en évidence au sein de l'EEG de réponses évoquées par la stimulation vestibulaire Ceci s'explique par la nécessité de la mise au point d'un stimulus périodique spécifique pouvant être répété un nombre statistiquement satisfaisant de fois, et laissant au repos après chaque stimulation le récepteur sensoriel et si possible les afférences centrales Nous voudrions présenter ici les premiers résultats d'une telle étude, évidemment fragmentaire mais qui nous paraît ouvrir d'intéressantes voies d'étude dans la connaissance du système vestibulaire Cette étude n'a été possible que grâce à la collaboration active des cliniques O R L. et Neurologique et du service d'EEG de la Faculté de Médecine de Strasbourg

TECHNIQUE

A *Le stimulus*

Il a été étudié grâce à la conception et à la réalisation d'un fauteuil giratoire hydraulique de fabrication entièrement originale Sans vouloir préciser celle-ci disons que ce fauteuil permet de réaliser tous les mouvements giratoires horizontaux de forme de durée et d'accélération voulues Ce fauteuil peut également être manœuvré de telle manière que le sujet y soit assis, la tête étant alors dans l'axe de rotation ou plus ou moins allongé Différents essais ont été entrepris pour mettre au point un mouve-

ment-stimulus qui nous paraisse efficace sans cependant qu'il soit pénible pour le sujet, d'autant que bien sûr ce mouvement doit être répété un grand nombre de fois. Finalement nous avons effectué nos expériences en utilisant deux types de stimulation différente chaque fois chez des sujets assis, demi-couchés ou couchés

— soit un mouvement pendulaire symétrique entretenu le fauteuil effectuant, en des temps variables de 7 à 10 s un mouvement horaire puis antihoraire d une amplitude le plus souvent voisine de 170 degrés. L accélération maxima varie de 12 5/s² à 170/s² suivant la période choisie.

— soit un mouvement asymétrique complet, horaire ou antihoraire effectuant en des temps variables de 4 ou 10 s une amplitude de 100 à 170 degrés, l accélération maxima ainsi réalisée pouvant aller de 40 /s² à 400 /s²

B. *I EEG*

D emblée et du fait des conditions d appareillage nous avons dû limiter nos dérivations. Il est généralement admis que les centres vestibulaires cérébraux doivent se trouver dans la région temporale. Après différents essais nous avons recueilli l'activité électrique cérébrale en dérivations bipolaires, entre 5 électrodes placées, l une au vertex et 2 à gauche chaque fol l'un dans la région temporale inférieure (2 cm au-dessus du conduit auditif externe) l autre dans la région occipitale (à 4 cm de la ligne médiane et 4 cm au-dessus de l inion) Nous espérions ainsi, avec de grandes distances interélectrodes recueillir le maximum de renseignements. Nous avons utilisé des électrodes en argent, collées au collodion.

C. *L appareillage de recueil et d'analyse*

L activité électrique était recueillie sur apparell EEG standard multi canaux, et de là, enregistrée sur enregistreur magnétique à quatre pistes. Tr is de ces pistes recueillaient l activité EEG la première entre l'électrode temporale inférieure et l'électrode occipitale droites, la seconde en symétrie à gauche la troi ième entre l électrode temporale inférieure droite et le vertex la quatrième piste enregistrait les top de synchronisation qui *nou étaient fournis par le fauteuil lui même.*

Les bandes d enregistrement magnétique ont été ensuite systématiquement analysées, piste par piste et seconde par seconde de chaque stimulation sur un Mnémograph Alvar Cet appareil rappelons-le utilise les propriétés du tube à mémoire Celui-ci se présente comme un tube cathodique le faisceau d'électron modifiant la charge de micro condensateurs constituant une cible diélectrique chaque stimulation synchronise un balayage l l on balaie ain i tout ou partie de la cible diélectrique au cours d une épreuve de stimulation La lecture de la cible se fait par lignes verticales, toutes les charges recueillies sur une même verticale caractérisant la réponse EEC à des instants synchrones de la période choisie leur somme tend vers zéro) l'EEC à un instant donné est purement aléatoire par

rapport à la stimulation si au contraire cette valeur n'est pas nulle, elle caractérise un signal en corrélation avec l'excitation Donc à la lecture de la cible nous obtenons, sur l'écran fluorescent du tube cathodique une image qui tend vers une ligne horizontale si au cours de cette période l'EEG est purement aléatoire par rapport à la stimulation qui au contraire s'inscrit sous forme d'une courbe si la valeur de l'EEG peut être caractérisée en corrélation avec l'excitation L'image ainsi recueillie peut être photographiée par un appareil Polaroid.

D *Le sujet*

Il s'agissait de onze sujets différents, six sujets normaux et cinq sujets présentant une atteinte cochléo-vestibulaire le sujet était assis ou plus *ou moins couché dans le fauteuil le plus confortablement possible* les yeux fermés, dans le noir à l'abri de toute stimulation sensorielle.

Notre technique d'étude ne s'est que progressivement schématisée au fur et à mesure de nos études tant sur le plan de la stimulation que sur celui du recueil de l'EEG et de l'analyse des résultats En particulier la durée de la stimulation s'étalant obligatoirement sur plusieurs secondes, il n'était pas possible de préciser le moment le plus actif de celle-ci sur l'activité électrique cérébrale pour ne pas avoir à répéter de nombreuses fois les stimulations tout en analysant successivement les différents temps de celles-ci au niveau des différentes dérivations de l'EEG nous avons dû très rapidement utiliser un enregistreur magnétique que nous ne possédions pas en début d'expérience Nous verrons d'ailleurs qu'il est important de ne pas répéter les mêmes expérimentations, l'habituation (ou la fatigue) semblant un facteur capital surtout en vestibulométrie Pour cette raison et après plusieurs essais nous avons *limité ensuite à cinquante* le nombre de stimulations répétées.

RESULTATS

1 *Au cours d'une stimulation symétrique*

Nous avons effectué huit expérimentations chez six sujets différents de stimulation par mouvement pendulaire symétrique les deux demi *périodes*, horaire et antihoraire durant ensemble le plus souvent huit secondes environ pour une amplitude de 170 une fois chez un sujet pathologique la durée du mouvement a été de 10 s pour une amplitude limitée à 100 degrés Sur ces huit expérimentations nous avons obtenu un résultat probant à deux reprises seulement et chez le même sujet un résultat moins probant à trois reprises et aucun résultat les trois autres fois

Nous pensons *intéressant de commenter* les deux expérimentations probantes

Expérience n° 1 Il s'agissait d'un sujet normal homme de 34 ans gaucher La stimulation était un mouvement rotatoire périodique symétrique de période égale à 7 8 s et d'amplitude 170 le sujet étant demicouché



PHOTOS 1 et 2. P.E. recueilli à gauche, morphologiquement très comparables, dont le maximum de l onde négativ culmine respecti ement à 3,800 et 7,350 d'un stimulation rotat ire périodiqu d' mplitude maxim 170° et d période 7,800 s.

Au cours de ce mouvement ont été recueillis deux P.E., tous les deux amples, morphologiquement très comparables et tous les deux à gauche Ces P.E. se présentaient (voir photos 1 et 2) comme une onde négative dont l amplitude maxima culminait respectivement aux temps 3,800 s et 7,350 s de la période l'intervalle séparant ces maxima étant donc de 3,550 s, soit un peu moins qu une demi-période à l onde négative faisait suite une onde positive beaucoup moins ample et plus brève dont les maxima se situaient aux temps 4,000 s et 7,800 s de la période.

Le schéma 1 précise bien l aspect et les positions respectives de ces P.E. par rapport au mouvement.

Expérience n° 2 Il agissait du même sujet, dans les mêmes condi tions expérimentales sinon qu'il était complètement couché

Au cours de ce mouvement ont été recueillis deux P E. à gauche et un

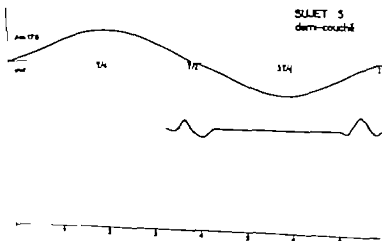
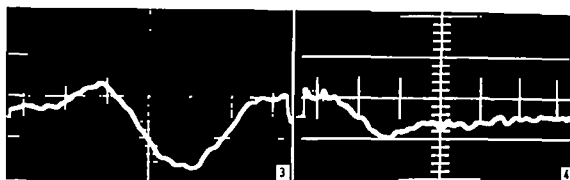


SCHÉMA 1 Ce schéma pré ise pa rapport la partie supérie re l position des deu en dériv tion t mporo-occipitale gauche échelle des temps. mouvement dont la courbe est inscrite dans P.E. présentés su les photos 1 et 2, recueillis lors que l'on recueille rien à droite. En bas,



PHOTOS 3 et 4 Il s'agit de trois P.E., recueillis les deux premiers à gauche le troisième à droite d'une stimulation rotatoire de même type mais le sujet étant couché

P E. à droite Le premier P E. gauche se présentant (voir photo 3) morphologiquement très comparable à ceux déjà cités, l onde négative situant son amplitude maxima au temps 0,300 s de la période cette onde était suivie d une onde positive le maxima au temps 0 700 s Le deuxième P.E. gauche (voir photo 4) se présente comme une onde positive peu ample dont la maxima se situe au temps 3,325 s A droite (voir photo 5) l on notait un P.E. se présentant également comme une seule onde positive dont la maxima était au temps 0,550 s, donc asynchrone des manifestations notées à gauche

Le schéma 2 montre la place de ces manifestations entre elles et par rapport au mouvement

Il faut joindre à ces deux résultats ceux moins probants recueillis une fois encore chez le même sujet, mais en position assise et chez deux autres sujets l un normal l autre atteint de cholestéatome de l oreille droite L on a recueilli des images évoquant un P E de faible voltage des deux côtés mais surtout nettement à gauche chez le sujet déjà décrit et à droite chez les deux autres, survenant entre les secondes 3 et 4 d une part 7 et 8

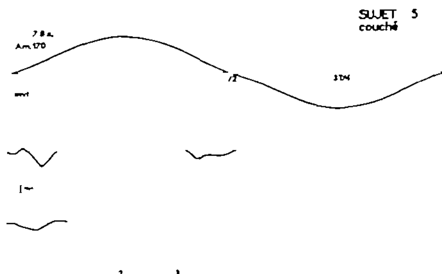


SCHÉMA 2 Ce schéma précise la place, par rapport au mouvement des trois P.E. présentés sur les photos précédentes, les deux premiers à gauche le troisième à droite



PHOTOS 5 et 6. Enregistrement de deux P.E., le premier à gauche, l second à droit cours d'une stimulation horaire symétrique de période 4 et d' amplitude maxima 170

d'autre part d'un mouvement de période 8 s, et entre les secondes 4 et 5 et 9 et 10 d'un mouvement durant 10 s.

Il semble donc bien exister en fin de chaque demi période c'est-à-dire au moment de l'inversion du mouvement, et débordant un peu sur le début de la demi période suivante un P.E. d'assez longue durée. Les résultats présentés en montrent la prédominance à gauche chez un gaucher Dans l'expérience n° 2 l'enregistrement de manifestations à droite comme à gauche, en début de mouvement, fait évoquer un temps de latence plus marqué du phénomène peut-être lié à la position couchée du sujet.

2 *Au cours d'une stimulation asymétrique*

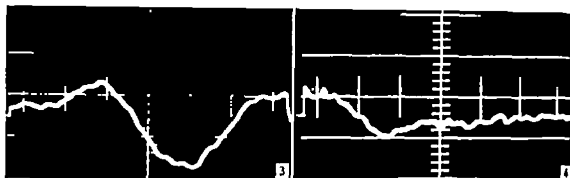
Nous avons effectué dix expérimentations, chez dix sujets différents, en utilisant comme stimulus un mouvement rotatoire horaire d'amplitude variant de 100 à 170 degrés pour des périodes de 4 ou de 10 s, le plus souvent 170 degrés en 4 s. Chez cinq sujets normaux l'étude des résultats est fragmentaire du fait des conditions techniques, alors que chez les cinq autres (deux sujets normaux — trois sujets pathologiques) nous avons pu étudier a sez précisément les résultats de ce type de stimulation. Ceux-ci ont été positifs dans trois cas, négatifs les autres fois. Nous exposerons deux de ces résultats qui nous paraissent probants.

Expérience n° 3 Il s'agissait d'un sujet de 60 ans vasculaire se plaignant d'acouphènes gauches, droitier la stimulation réalisée était un mouvement asymétrique horaire de période 4 s et d'amplitude maxima 170 degrés.

Nous avons ainsi enregistré deux P.E., l'un à gauche l'autre à droite Le P.E. gauche se présentait (voir figure 6) comme une onde triphasique d'abord négative puis positive l'onde négative la plus ample atteignait son maxima à temps 2,900 s, les ondes positives à temps 3,050 s et 3,350 s. A droite l'on enregistrait une onde monophasique positive qui culminait à temps 2,800 donc précédait les manifestations gauches (voir figure 7)

Le schéma 3 précise les rapports respectifs de ces éléments.

Chez un autre sujet homme normal de 35 ans, droitier dans les mêmes conditions expérimentales, l'on a enregistré un P.E., à droite se présentant (voir figure 8) comme une onde diphasique d'abord positive puis négative



PHOTOS 3 et 4 Il s agit de trois P.E., recueilli les deux premiers à gauche le troisième à droite d une stimulation rotatoire de même type, mais le sujet étant couché

P E. à droite. Le premier P E. gauche se présentant (voir photo 3) morphologiquement très comparable à ceux déjà cités l onde négative situant son amplitude maxima au temps 0,300 s de la période cette onde était suivie d une onde positive le maxima au temps 0 700 s Le deuxième P E gauche (voir photo 4) se présente comme une onde positive peu ample dont la maxima se situe au temps 3 325 s A droite (voir photo 5) l on notait un P E. se présentant également comme une seule onde positive dont la maxima était au temps 0 550 s donc asynchrone des manifestations notées à gauche

Le schéma 2 *montre la place de ces manifestations* entre elles et par rapport au mouvement

Il faut joindre à ces deux résultats ceux moins probants recueillis une fois encore chez le même sujet mais en position assise et chez deux autres sujets l un normal l autre atteint de cholestéatome de l oreille droite L on a recueilli des images évoquant un P E., de faible voltage des deux côtés mais surtout nettement à gauche chez le sujet déjà décrit et à droite chez les deux autres survenant entre les secondes 3 et 4 d une part 7 et 8

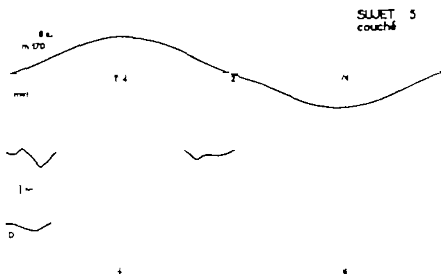
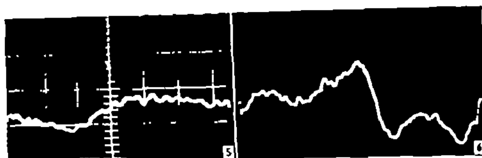


SCHÉMA 2. Ce schéma précise l pl ce pa rapport au m u m t des trol P.E. prés ntés au les photo précéd ntes, les deu premiers à g u he l trol lém à droit



PHOTOS 5 et 6. Enregistrement de deux P.E., le premier à gauche, le second à droite au cours d'une stimulation horaire symétrique de période 4 s et d'amplitude maxima 170

d autre part d'un mouvement de période 8 s, et entre les secondes 4 et 5 et 9 et 10 d un mouvement durant 10 s.

Il semble donc bien exister en fin de chaque demi-période, c est-à-dire au moment de l'inversion du mouvement, et débordant un peu sur le début de la demi période suivante, un P.E. d assez longue durée. Les résultats présentés en montrent la prédominance à gauche chez un gaucher Dans l'expérience n 2 l enregistrement de manifestations à droite comme à gauche en début de mouvement, fait évoquer un temps de latence plus marqué du phénomène peut-être lié à la position couchée du sujet.

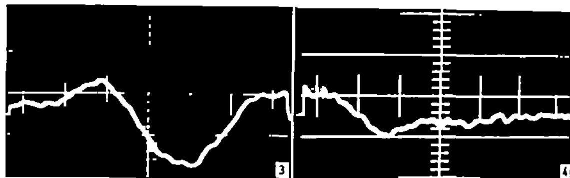
2. *Au cours d'une stimulation asymétrique*

Nous avons effectué dix expérimentations, chez dix sujets différents, en utilisant comme stimulus un mouvement rotatoire horaire d'amplitude variant de 100 à 170 degrés pour des périodes de 4 ou de 10 s, le plus souvent 170 degrés en 4 s. Chez cinq sujets normaux l étude des résultats est fragmentaire du fait des conditions techniques, alors que chez les cinq autres (deux sujets normaux — trois sujets pathologiques) nous avons pu étudier assez précisément les résultats de ce type de stimulation. Ceux-ci ont été positif dans trois cas, négatifs les autres fois. Nous exposerons deux de ces résultats qui nous paraissent probants.

Expérience n° 3 Il s agissait d un sujet de 50 ans, vasculaire se plaignant d acouphènes gauches, droitier la stimulation réalisée était un mouvement symétrique horaire de période 4 s et d amplitude maxima 170 degrés. Nous avons ainsi enregistré deux P.E., l'un à gauche l'autre à droite Le P.E. gauche se présentait (voir figure 6) comme une onde triphasique d abord négative puis positive l'onde négative la plus ample atteignait son maxima à temps 2,000 s, les ondes positives à temps 3,050 s et 3,350 s. A droit l on enregistrait une onde monophasique positive qui culminait à temps 2,600 d ne précédait les manifestations gauches (voir figure 7)

Le schéma 3 précise les rapports respectifs de ces éléments.

Chez un autre sujet homme normal de 35 ans, droitier dans les mêmes conditions expérimentales, l on a enregistré un P.E., à droite, se présentant (voir figure 8) comme une onde diphasique d'abord positive puis négative,

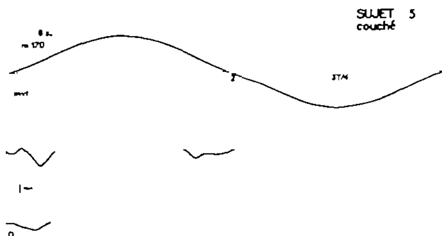


Photos 3 et 4 Il s agit de trois P.E., recueillis les deux premiers à gauche l troisième à droite d'une stimulati n rotatoire de même type mais le sujet étant couché

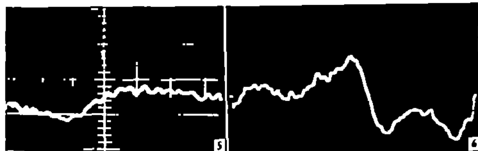
P E à droite Le premier P E. gauche se présentant (voir photo 3) morphologiquement très comparable à ceux déjà cités l onde négative situant son amplitude maxima au temps 0,300 s de la période cette onde était suivie d une onde positive le maxima au temps 0 700 s. Le deuxième P E. gauche (voir photo 4) se présente comme une onde positive peu ample dont la maxima se situe au temps 3,325 s A droite (voir photo 5) l on notait un P E. se présentant également comme une seule onde positive dont la maxima était au temps 0 550 s donc asynchrone des manifestations notées à gauche

Le schéma 2 montre la place de ces manifestations entre elles et par rapport au mouvement

Il faut joindre à ces deux résultats ceux moins probants recueillis une fois encore chez le même sujet mais en position assise et chez deux autres sujets l un normal l autre atteint de cholestéatome de l oreille droite L on a recueilli des images évoquant un P.E., de faible voltage des deux côtés mais surtout nettement à gauche chez le sujet déjà décrit et à droite chez les deux autres survenant entre les secondes 3 et 4 d une part 7 et 8



Schém 2 Ce schém précise la pla par rapport u mou me t des trois P.E. présentés sur les ph tos précédent s, les deu premiers à gauche l troi ième à droit



Photos 5 et 6. Enregistrement de deux P.E., le premier à gauche, le second à droite au cours d'une stimulation horaire symétrique de période 4 s et d'amplitude maxima 170°

d'autre part d'un mouvement de période 8 s, et entre les secondes 4 et 5 et 9 et 10 d'un mouvement durant 10 s.

Il semble donc bien exister en fin de chaque demi-période c'est-à-dire au moment de l'inversion du mouvement, et débordant un peu sur le début de la demi-période suivante un P.E. d'assez longue durée. Les résultats présentés en montrent la prédominance à gauche chez un gaucher. Dans l'expérience nº 2 l'enregistrement de manifestations à droite comme à gauche en début de mouvement, fait évoquer un temps de latence plus marqué du phénomène peut-être lié à la position couchée du sujet.

2. *Au cours d'une stimulation asymétrique*

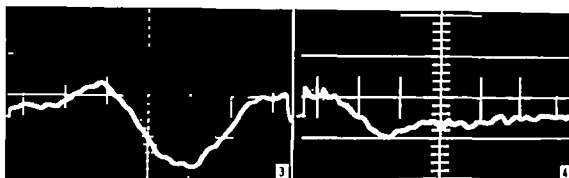
Nous avons effectué dix expérimentations, chez dix sujets différents, en utilisant comme stimulus un mouvement rotatoire horaire d'amplitude variant de 100 à 170 degrés pour des périodes de 4 ou de 10 s, le plus souvent 170 degrés en 4 s. Chez cinq sujets normaux l'étude des résultats est fragmentaire du fait des conditions techniques, alors que chez les cinq autres (deux sujets normaux — trois sujets pathologiques) nous avons pu étudier assez précisément les résultats de ce type de stimulation. Ceux-ci ont été positifs dans trois cas, négatifs les autres fois. Nous exposerons deux de ces résultats qui nous paraissent probants.

Expérience nº 3. Il s'agit d'un sujet de 50 ans vasculaire se plaignant d'acouphènes gauches, droitier. La stimulation réalisée était un mouvement asymétrique horaire de période 4 s et d'amplitude maxima 170 degrés.

Nous avons ainsi enregistré deux P.E., l'un à gauche l'autre à droite. Le P.E. gauche se présentait (voir figure 6) comme une onde triphasique d'abord négative puis positive, l'onde négative la plus ample atteignait son maxima à temps 2,000 s, les ondes positives à temps 3,050 s et 3,350 s. A droite l'on enregistrait une onde monophasique positive qui culminait à temps 2,000 s donc précédait les manifestations gauches (voir figure 7).

Le schéma 3 précise les rapports respectifs de ces éléments.

Chez un autre sujet, homme normal de 35 ans, droitier, dans les mêmes conditions expérimentales, l'on a enregistré un P.E., à droite se présentant (voir figure 8) comme une onde diphasique d'abord positive puis négative,



PHOTOS 3 et 4 Il s'agit de trol P.E., recueillis les deux premiers à gauche le troisième à droite, d'une stimul ti n rotat ire de même type mais le sujet étant couché

P E. à droite Le premier P E. gauche se présentant (voir photo 3) morphologiquement très comparable à ceux déjà cités, l onde négative situant son amplitude maxima au temps 0,300 s de la période cette onde était suivie d une onde positive le maxima au temps 0 700 s. Le deuxième P.E. gauche (voir photo 4) se présente comme une onde positive peu ample dont la maxima se situe au temps 3,325 s A droite (voir photo 5) l on notait un P E. se présentant également comme une seule onde positive dont la maxima était au temps 0,550 s, donc asynchrone des manifestations notées à gauche

Le schéma 2 montre la place de ces manifestations entre elles et par rapport au mouvement

Il faut joindre à ces deux résultats ceux moins probants recueillis une fois encore chez le même sujet mais en position assise et chez deux autres sujets l un normal l autre atteint de cholestéatome de l oreille droite L on a recueilli des images évoquant un P E., de faible voltage, des deux côtés mais surtout nettement à gauche chez le sujet déjà décrit et à droite chez les deux autres, survenant entre les secondes 3 et 4 d une part 7 et 8

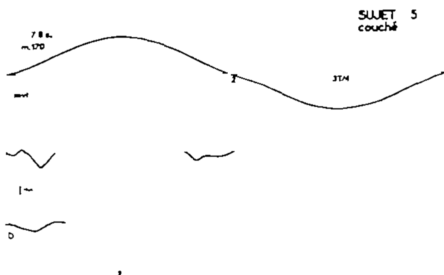
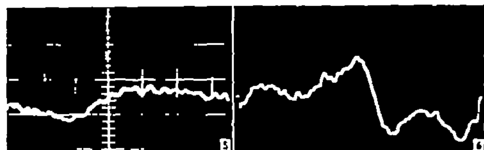


SCHÉMA 2 Ce schém précise l place pa rapport u mo em nt des trois P.E. prése tés sur les photos précédentes, les deu premiers à g uch l tro ième à droit



FIGURES 5 et 6. Enregistrement de deu P.E., le premier à gauche l second à droite u cours d'une stimulation horaire ymétrique de périod 4 et d' mplit de maxima 170

d'autre part d un mouvement de période 8 s, et entre les secondes 4 et 5 et 9 et 10 d un mouvement durant 10 s.

Il semble donc bien exister en fin de chaque demi-période c est-à-dire au moment de l'inversion du mouvement et débordant un peu sur le début de la demi période suivante un P E. d assez longue durée. Les résultats présentés en montrent la prédominance à gauche chez un gaucher Dans l expérience n 2 l enregistrement de manifestations à droite comme à gauche en début de mouvement fait évoquer un temps de latence plus marqué du phénomène, peut-être lié à la position couchée du sujet.

2 *Au cours d'une stimulation asymétrique*

Nous avons effectué dix expérimentations, chez dix sujets différents en utilisant comme stimulus un mouvement rotatoire horaire d amplitude variant de 100 à 170 degrés pour des périodes de 4 ou de 10 s, le plus souvent 170 degrés en 4 s. Chez cinq sujets normaux l étude des résultats est fragmentaire du fait des conditions techniques, alors que chez les cinq autres (deux sujets normaux — trois sujets pathologiques) nous avons pu étudier assez précisément les ré ultats de ce type de stimulation. Ceux-ci ont été positif dans troi cas, négatifs les autres fois. Nous exposerons deux de es résultats qui n us paraissent probants.

Expérience n° 3 Il s agi sait d un sujet de 50 ans, vasculaire se plaignant d acouphenes gauches, droitier la timulation réalisée était un mouvement a ymétrique h raire d période 4 s et d amplitude maxima 170 degrés N us avons ainsi enregistré deux P.E., l un à gauche l autre à droite. Le P E. gauche se présentait (voir figure 6) comme une onde triphasique d'abord négative pui positiv l onde négative la plus ample atteignait son maxima à temps 2,000 s, les ondes positives à temps 3,050 s et 3,250 s. A droite l'on enregi trait une onde monophasique positive qui culminait à temps 2,600 donc précédait les manifestations gauches (voir figure 7)

Le schéma 3 précise les rapports respectifs de ces éléments.

Chez un autre sujet homme normal de 25 ans, droitier dans les mêmes conditions expérimentales, l on a enregistré un P.E., à droite se présentant (voir figure 8) comme u e onde diphasique d abord positive puis négative

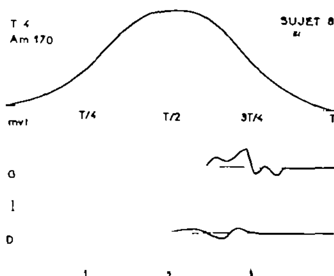


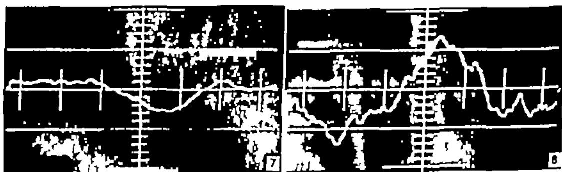
SCHÉMA 3 Ce schéma précise par rapport au m u ement qui leur a donné naissance les positions respectives d P.E. des photos précéd ntes, uivant l éch lle des temps.

dont les maxima d amplitude se situaient aux temps 2,200 s et 2,550 s de la période

Il semble donc exister un P E. survenant juste en fin d accélération maxima bilatéral à prédominance gauche chez un sujet pathologique prédominance droite chez un droitier Les manifestations, quand elles sont bilatérales, n apparaissent pas comme synchrones à droite et à gauche ainsi d ailleurs qu il apparaissait avec l autre type de stimulation

A noter le nombre important de sujets étudiés chez lesquels nous n avons obtenu aucun résultat

Il faut noter également un aspect à savoir la disparition rapide de ces phénomènes Ainsi chez un sujet nous avions noté sur l écran de l appareil un P E. d assez grande amplitude survenant tout à fait en fin de période lors d une stimulation asymétrique techniquement nous n avons pu en prendre une photographie et nous avons alors repris la même expérimenta tion suivant le même protocole en faisant cependant cent passages et non



PHOTOS 7 et 8. P.E recu illi à droite d nt le m x mum d l ond po ti se it à t 2,900 d un stimul tion a mét iq h raire

plus cinquante comme il était habituel nous n avons plus retrouvé l'image perçue antérieurement. Le type d appareil utilisé ne permet pas de voir comme sur d autres, l image du P.E. se préciser au cours des passages successifs il apparait vite cependant que l oeil expérimenté saisit au sein de l'EEC aléatoire un grapho-élément évocateur de P.E. à chacun des passages cet examen nous a montré qu'il semble bien qu après trente à trente-cinq passages l'image écovatrice n apparait plus. Il semble donc bien pour ces différentes raisons qu'il existe habituation ou fatigue et que la répétition des périodes de stimulation n affermit pas la précision des ré sultats

A noter enfin que l'existence ou non de troubles subjectifs ne semble pas avoir de rapports avec les résultats mentionnés.

DISCUSSION

Nous avons donc pu mettre en évidence au sein de l'activité EEG re cueillie pendant une stimulation vestibulaire symétrique ou asymétrique des manifestations électriques, survenant essentiellement à l'inversion du mouvement lors d une stimulation symétrique à l accélération maxima lors d'une timulation asymétrique avec un léger décalage (de 0,500 à 1 s) cependant. Le problème qui se pose est de savoir si ces potentiels électri ques ne sont pas des artéfacts et s'ils sont d origine vestibulaire Il semble très difficile de penser que ces potentiels soient d'autre origine qu électro-encéphalographique leur lieu de recueil élimine une diffusion de l'ENG (électronystagmogramme) d ailleurs recueilli également au cours de ces épreuves et d'amplitude et de forme très différentes. Il ne parait non plus pas s agir de myogramme ou de mécanogramme ne serait-ce que parce qu'il est peu loi ible d'imaginer une synchronisation aussi parfaite de tels artéfacts, au cours de cinquante timulations répétées.

L origine vestibulaire du phénomène est bien sûr discutable En l absence de lumi re de bruit il ne semble pas probable qu'il s agisse de P.E. d ori gine auditive ou visuelles. Par contre nous avons évoqué la possibilité d une origine somesthésique de ces manifestations puisque le mouvement timulus entraine par force centrifuge un déplacement du corps par rap port au fauteuil. Peut être certaines de nos ondes y correspondent elles mai comme c est à l accélération maxima que nous avons le plus souvent des renseignements, c est u c ntraire à ce moment que le sujet est le moin soumi aux chocs éventuels de son corps par rapport au fauteuil. De plus, soulign n que le ujet est maintenu à la fois solidement et sans brutalité avec des cou ins et que ubjectivement aucune manifestation somesthé ique ynchrone du mouvement n est ressentie Nous avons aussi envisagé la pos ibilité d'onde d'expectative de Gray Walter d autant que la longue durée des phénomenes recueilli avec de grandes distances élec tr des pous il f l e évoquer de telles images. Mais, non seulement la région û nou av ns recueilli ces manifestations n est pas en faveur de

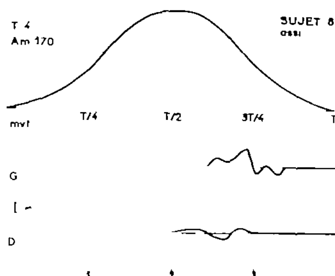


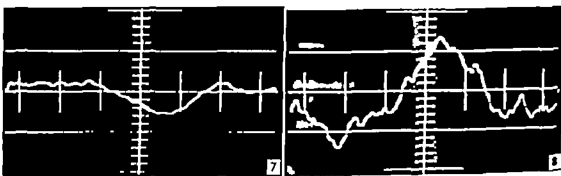
SCHÉMA 3 Ce schéma précise par rapport u mouv m t qui leur a don é naissance les positions respectives des P.E. des photos précédentes, suivant l échelle des t mps.

dont les maxima d amplitude se situaient aux temps 2,200 s et 2,550 s de la période

Il semble donc exister un P.E. survenant juste en fin d accélération maxima bilatéral à prédominance gauche chez un sujet pathologique prédominance droite chez un droitier Les manifestations quand elles sont bilatérales, n apparaissent pas comme synchrones à droite et à gauche ainsi d ailleurs qu il apparaissait avec l autre type de stimulation

A noter le nombre important de sujets étudiés chez lesquels nous n avons obtenu aucun résultat

Il faut noter également un aspect à savoir la disparition rapide de ces phénomènes Ainsi chez un sujet nous avions noté sur l écran de l appareil un P E. d assez grande amplitude survenant tout à fait en fin de période lors d une *stimulation asymétrique techniquement nous n avons pu en* prendre une photographie et nous avons alors repris la même expérimenta tion suivant le même protocole en faisant cependant cent passages et non



PHOTOS 7 t 8. P.E. recu llll à droit dont l m imum d l o de po itive e ita à t 2,000 d'un stimul ti n symétrique h raire

plus cinquante comme il était habituel nous n avons plus retrouvé l'image perçue antérieurement Le type d'appareil utilisé ne permet pas de voir comme sur d autres, l'image du P.E. se préciser au cours des passages successif Il apparait vite cependant que l oeil expérimenté saisit au sein de l'EEG aléatoire un grapho-élément évocateur de P E. à chacun des passages cet examen nous a montré qu'il semble bien qu après trente à trente-cinq passages l'image écovatrice n apparait plus. Il semble donc bien pour ces différentes raisons qu'il existe habituation ou fatigue et que la répétition des périodes de stimulation n affermit pas la précision des résultats.

A noter enfin que l existence ou non de troubles subjectifs ne semble pas avoir de rapports avec les résultats mentionnés.

DISCUSSION

Nous avons donc pu mettre en évidence au sein de l activité EEG recueillie pendant une stimulation vestibulaire symétrique ou asymétrique des manifestations électriques, survenant essentiellement à l'inversion du mouvement lors d une stimulation symétrique à l accélération maxima lors d une stimulation asymétrique avec un léger décalage (de 0,500 à 1 s) cependant. Le problème qui se pose est de savoir si ces potentiels électriques ne sont pas des artéfacts et s'ils sont d'origine vestibulaire Il semble très difficile de penser que ces potentiels soient d'autre origine qu électroencéphalographiques leur lieu de recueil élimine une diffusion de l'ENG (électronystagmogramme) d ailleurs recueilli également au cours de ces épreuves et d amplitude et de forme très différentes Il ne parait non plus pas s agir de myogramme ou de mécanogramme ne serait-ce que parce qu il est peu loisible d'imaginer une synchronisation aussi parfaite de tels artéfacts, au cours de cinquante stimulations répétées

L origine vestibulaire du phénomène est bien sûr discutable En l'absence de lumière de bruit, il ne semble pas probable qu'il s agisse de P.E. d'origine auditive ou visuelles Par contre nous avons évoqué la possibilité d'une origine somesthésique de ces manifestations puisque le mouvement stimulus entraine, par force centrifuge un déplacement du corps par rapport au fauteuil. Peut être certaines de nos ondes y correspondent elles mais comme c est à l accélération maxima que nous avons le plus souvent des renseignements, c est au contraire à ce moment que le sujet est le moins soumis ux chocs éventuels de son corps par rapport au fauteuil. De plus, soulignons que le sujet est maintenu à la fois solidement et sans brutalité avec des coussins et que subjectivement aucune manifestation somesthésique synchrone du mouvement n est ressentie Nous avons aussi envisagé la possibilité d'onde d expectative de Gray Walter d'autant que la longue durée des phénomènes recueillis avec de grandes distances électrodes pouvait faire évoquer de telles images Mais, non seulement la région où nous avons recueilli ces manifestations n est pas en faveur de

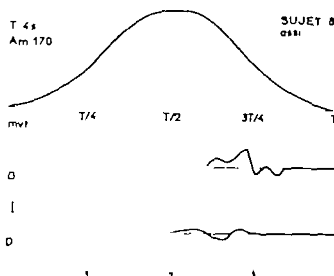


SCHÉMA 3 Ce schéma précis par rapport au mouvement qui leur a donné naissance, les positions respectives des P.E. des photos précédentes, suivant l échelle des temps.

dont les *maxima d amplitude se situaient aux temps 2,200 s et 2,550 s de la* période

Il semble donc exister un P E. survenant juste en fin d accélération maxima bilatéral à prédominance gauche chez un sujet pathologique prédominance droite chez un droitier Les manifestations, quand elles sont *bilatérales*, n apparaissent pas comme synchrones à droite et à gauche ainsi d ailleurs qu il apparaissait avec l autre type de stimulation

A noter le nombre important de sujets étudiés chez lesquels nous n avons obtenu aucun résultat

Il faut noter également un aspect à savoir la disparition rapide de ces phénomènes Ainsi chez un sujet nous avions noté sur l écran de l appareil un P E. d assez grande amplitude survenant tout à fait en fin de période *lors d une stimulation asymétrique* techniquement nous n avons pu en prendre une photographie et nous avons alors repris la même expérimenta tion suivant le même protocole en faisant cependant cent passages et non



PHOTOS 7 t 8 P.E. recu illi à droit d nt l ma im m d l nd posit se itue à t 2,900 d un timulat on ymétriqu h raire

plus cinquante comme il était habituel nous n avons plus retrouvé l'image perçue antérieurement Le type d'appareil utilisé ne permet pas de voir comme sur d autres, l'image du P E. se préciser au cours des passages successifs Il apparaît vite cependant que l'oeil expérimenté saisit au sein de l'EEG aléatoire un grapho-élément évocateur de P E. à chacun des passages cet examen nous a montré qu'il semble bien qu après trente à trente-cinq passages l'image écovatrice n apparaît plus. Il semble donc bien pour ces différentes raisons qu'il existe habituation, ou fatigue et que la répétition des périodes de stimulation n affermit pas la précision des résultats.

A noter enfin que l'existence ou non de troubles subjectifs ne semble pas avoir de rapports avec les résultats mentionnés.

DISCUSSION

Nous avons donc pu mettre en évidence au sein de l activité EEG recueillie pendant une timulation vestibulaire symétrique ou asymétrique des manifestations électriques, survenant essentiellement à l'inversion du mouvement lors d'une stimulation symétrique à l'accélération maxima lors d'une stimulation asymétrique avec un léger décalage (de 0,500 à 1 s) cependant. Le problème qui se pose est de savoir si ces potentiels électriques ne sont pas des artéfacts et s'ils sont d origine vestibulaire Il semble très difficile de penser que ces potentiels soient d'autre origine qu électro-encéphalographiques leur lieu de recueil élimine une diffusion de l'ENG (électronystagmogramme) d ailleurs recueilli également au cours de ces épreuves et d'amplitude et de forme très différentes. Il ne paraît non plus pas s agir de myogramme ou de mécanogramme ne serait-ce que parce qu'il est peu loisible d'imaginer une synchronisation aussi parfaite de tels artéfacts, au cours de cinquante stimulations répétées.

L origine vestibulaire du phénomène est bien sûr discutable En l absence de lumière de bruit il ne semble pas probable qu'il s agisse de P.E. d origine auditive ou visuelles Par contre nous avons évoqué la possibilité d une origine somesthésique de ces manifestations puisque le mouvement at moins entrain par force centrifuge un déplacement du corps par rapport au f uteuil Peut être certaines de nos ondes y correspondent elles mais comme c est à l'accélération maxima que nous avons le plus souvent des renseignements, c est au contraire à ce moment que le sujet est le moins soumi aux chocs éventuels de son corps par rapport au fauteuil. De plus, soulignons que le sujet est maintenu à la fois solidement et sans brutalité avec des coussins et que subjectivement aucune manifestation somesthésique synchrone du mouvement n est ressentie Nous avons aussi envisagé la possibilité d onde d'expectative de Gray Walter d autant que la longue durée des phénomènes recueillis avec de grandes distances électrodes pouvait faire évoquer de telles images. Mais, non seulement la région où nous avons recueilli ces manifestations n est pa en faveur de

telles ondes E, mais surtout nous avons déjà insisté sur les phénomènes d'habituation de la réponse alors qu'au contraire l'onde d'expectative demande un apprentissage, se précise progressivement, et nécessite du sujet un effort d'attention et une situation psychologique très différents de ce qui était demandé à nos sujets.

Un point mérite d'être souligné et pose un problème: c'est celui de la forme, de l'amplitude, de la durée de ces potentiels, et du lieu où ils sont recueillis. Si en effet l'amplitude maxima de l'onde négative est de 30 microvolts, nous avons été frappés par la durée de ces manifestations, atteignant jusqu'à 400 et même près de 500 millisecondes. Il s'agit donc de potentiels de longue durée par rapport aux P.E. d'origine auditive, visuelle ou somesthésique. Il ne nous semble par contre pas possible de tirer de *déduction de leur morphologie et de leur topographie. Nos études sont* beaucoup trop fragmentaires et isolées pour permettre une interprétation quelconque à ce sujet et l'on sait que la forme des P.E. varie suivant l'endroit où ils sont recueillis alors qu'ils semblent s'étendre largement sur le cuir chevelu; or nos dérivations ne permettent guère de préciser une localisation. Il faut seulement souligner deux points:

— tout d'abord nous n'avons jamais recueilli de telles manifestations *que dans les dérivations temporo-occipitales alors que l'analyse de la* dérivation temporale-vertex ne montrait pas d'image évoquant un P.E. L'on pourrait donc penser qu'elles sont à leur maximum dans la région temporo-occipitale;

— ensuite nous avons retenu la très nette prédominance droite chez le droitier et gauche chez le gaucher de ces images chez le sujet normal.

C'est donc en fait surtout des questions que nous nous posons et des directions de travail que nous envisageons. Si nous croyons *avoir pu isoler* des P.E. d'origine vestibulaire grâce à un type de stimulation originale, la complexité des phénomènes nous apparaît d'autant que ces manifestations sont bien loin d'être constantes et nécessitent un gros travail d'analyse pour être isolées et individualisées. Du point de vue neurophysiologique il paraîtrait nécessaire de préciser en fonction du mouvement stimulus et de la position du sujet quelles sont les variations morphologiques de ces potentiels suivant leur *topographie précise. Du point de vue clinique* en possession de telles précisions, les modifications de ces réponses évoquées chez le sujet pathologique devraient amener d'utiles renseignements.

CONCLUSION

Il paraît possible d'isoler au sein de l'activité électrique cérébrale des P.E. d'origine vestibulaire. Ceux-ci surviennent à des moments bien précis au cours de stimulations périodiques, soit symétriques, soit asymétriques. Ils ne sont pas constants. Ils semblent prédominer à droite chez le droitier, à gauche chez le gaucher et sont recueillis dans la région temporo-occipitale.

D G F G in 3 Allé d l R be t au
Strasbourg F ance

Acta oto-laryngologica 63, 331–339 (1967)

THE POSSIBLE VALUE OF SODIUM FLUORIDE FOR INACTIVATION OF THE OTOSCLEROTIC BONE LESION

Experimental and Clinical Studies

G. E. SHAMBAUGH JR (Prof of Otolaryngology) and A PETROVIC (Asst Prof and Dir of Tissue Culture Laboratory) Northwestern University
Chicago Ill., U.S.A.

The opportunity to follow many patients with otosclerosis by repeated hearing tests extending over 20 years or more has led to revised concepts of the natural course of this common disease and the hope that it might be possible to influence this *natural course by large doses of* sodium fluoride

Theoretical Considerations

In 96 patients with bilateral stapedial otosclerosis who had undergone fenestration of one ear Shambaugh (1963) noted that in 96% of the patients the conductive component of the hearing loss in the unoperated ear showed no significant increase after 17 to 20 years. This is not at all surprising for classical fenestration was rarely advised before stapes fixation was complete, and once the stapes is firmly ankylosed, further enlargement of the otosclerotic lesion would not be expected to increase the already maximum conductive loss. More interesting was the progress of the sensori neural component of the hearing loss, for most of these patients with advanced otosclerosis who underwent fenestration surgery had some degree of cochlear deterioration, presumably due to the otosclerotic process. In 77% of the 96 patients followed for 17 to 20 years there *was* a significant increase in the sensori-neural component of the hearing loss in the unoperated ear This, too, is not surprising for progressive enlargement of the otosclerotic lesion might be expected to involve more of the wall of the cochlea. While the exact mechanism of the cochlear deterioration in otosclerosis is not generally agreed upon, the recent work of Rüedi (1964) supported by Altmann, Kornfeld & Shea (1966) suggests impaired function of the stria vascularis due to altered circulation as a result of an active vascular otosclerotic lesion reaching the endosteum of the cochlea. With this in mind, the finding by Shambaugh that 23% of the patients followed fo 17 to 20 years showed *no* increased sensori-neural loss is surprising. It is more surprising when one learns that two of these patients had far

Contributed to the 65th Birthday Volume for Professor Fritz Zöllner
This research was supported by grant No. 5R01 NB0 3671-06 from the Division of Neurological Diseases and Blindness, the National Institutes of Health, and the US Public Health Service

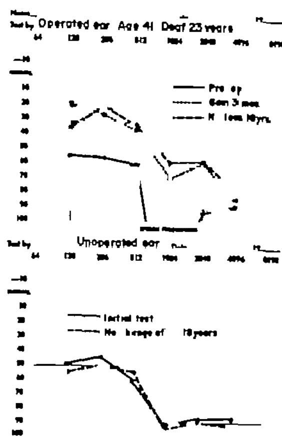


Fig 1 Pati nt with bilateral stapes ankylosis a d cochlear otoscleros with m intained stable lev l of hearing in operated and unoperated ear after 18 years, indicati g pontaneou maturation and inacti ati n of th causative otosclerotic lesi n. The upper audi gram hows the impro m t in th perated ear fully maintai ed for 18 years after cla ical fenestration Lower audi gram shows the ir curve in th unoperated ear t th first examination (solid line) a d aft 18 years. (From Fig 12, Course of Clinical Otosclerosi Shambaugh, *Arch Otol* 78 509 (1963))

advanced cochlear deterioration when first seen, yet no increase in this cochlear loss in the ensuing 17 to 20 years (Fig 1) The most likely explana tion for the stabilization of the hearing in these patients is that the causative *otosclerotic bone lesion had matured, recalcified and become inactive*

Rüedi & Spoendlin (1957) Judging the activity of the otosclerotic lesion by its cellularity vascularity and connective tissue spaces compared to its content of bone trabeculae noted that while active and inactive foci can be found at any time of life very highly active foci are more frequent in younger individuals while foci of low activity are somewhat more fre quent in older individuals. Further evidence that there appears to be a *slight* natural tendency for the otosclerotic bone lesion to mature and become less active is suggested by Guild s study of temporal bones examined routinely at autopsy He found a focus of otosclerosis in less than 0 6% of children under 5 with a steady increase in incidence until between ages 30 to 50 9 7% of white males and 18.5% of white females had the disease in one or both temporal bones However in only 10% of the 81 ears with

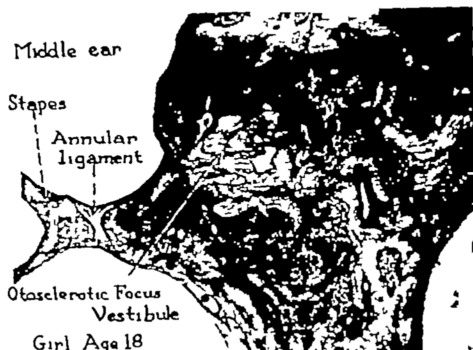


Fig. 2. Girl of 18 with mall, mat re recalcified inacti focus f otosclerosi t the sit f predilectio Such focus with densit equal to that of the normal laby rinth ne capsule would not be detected by polytomography It i ot known whether such focus might l ter become reacti ted by pregnancy or other know factors. (From Fig 233, p. 432, *Surgery of th Ear*)

t sclerosis in his series had the focus caused ankylosis of the stapes. This means that *in the great majority of cases* the otosclerotic bone lesion, after a variable period of initial enlargement, matures and becomes inactive or attains such reduced activity that it never reaches the oval window during the life of the individual (Fig 2)

From these clinical observations and histologic studies, the conclusion ppears to be justified *The bony lesion of otosclerosis has a slight natural tendency toward maturation and inactivation.*

The clinician must keep in mind that the name otosclerosis" is com plet ly misleading. Actually the active cellular vascular stage of this disease of the labyrinthine capsule consists of bone that is softer less dense and with less calcium content than the normal endochondral capsular bon that it replaces. The disease is an "otoporosis more than oto- sclerosis The more apt name otospongiosus as proposed by Siebenmann (1912) describes the acti ely enlarging stage of the disease while the name otosclerosis might better be reserved for the mature recalcified inactive stage However the traditional name will probably continue to be used for all stages of the disease

The otosclerotic bone lesion has been compared by Bast (1933) and

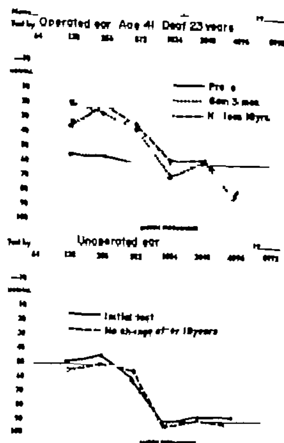


Fig 1 Patient with bilat ral stapes ankyl si and cochlear ot sclerosis with maintained stable level of he ring in operated and unoperated ar after 18 years, indicating spontaneous maturation and inacti ation of th causative t sclerotic lesio The upper audiogram shows th improvement in the pe ated ar fully maintained for 18 years after classical fenestration. Low audiogram sh ws th air curv in th unoperated ear at the first examinati n (solid li) and after 18 y ars (From Fig 12, Course f Clinical Otosclerosis Shambaugh, *Arch Otol* 78 509 (1963))

advanced cochlear deterioration when first seen yet no increase in this cochlear loss in the ensuing 17 to 20 years (Fig 1) The most likely explana tion for the stabilization of the hearing in these patients is that the causative otosclerotic bone lesion had matured recalcified and become inactive

Ruedi & Spoendlin (1957) judging the activity of the otosclerotic lesion by its cellularity vascularity and connective tissue spaces compared to its content of bone trabeculae noted that while active and inactive foci can be found at any time of life very highly active foci are more frequent in younger individuals, while foci of low activity are somewhat more frequent in older individuals. Further evidence that there appears to be a *slight* natural tendency for the otosclerotic bone lesion to mature and become less active is suggested by Guild s study of temporal bones examined routinely at autopsy He found a focus of otosclerosis in less than 0 6 of children under 5 with a steady increase in incidence until between ages 30 to 50 0 7% of white males and 18 5% of white females had the disease in one or both temporal bones. However in only 10% of the 81 ears with

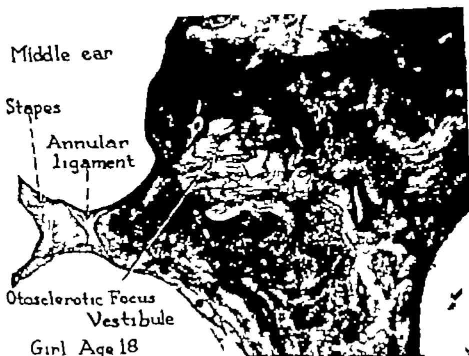


FIG. 2. Girl of 18 with small, mature recalcified inactive focus of otosclerosis at the site of predilection. Such a focus with density equal to that of the normal labyrinthine capsule would not be detected by polytomography. It is not known whether such a focus might later become reactivated by pregnancy or other unknown factors. (From Fig. 220, p. 433, *Surgery of the Ear*.)

otosclerosis in his series had the focus caused ankylosis of the stapes. This means that *in the great majority of cases* the otosclerotic bone lesion, after a variable period of initial enlargement, matures and becomes inactive or attains such reduced activity that it never reaches the oval window during the life of the individual (Fig. 2).

From these clinical observations and histologic studies, the conclusion appears to be justified: *The bony lesion of otosclerosis has a slight natural tendency toward maturation and inactivation.*

The clinician must keep in mind that the name "otosclerosis" is completely misleading. Actually the active, cellular vascular stage of this disease of the labyrinthine capsule consists of bone that is softer, less dense and with less calcium content than the normal endochondral capsular bone that it replaces. The disease is an "otoporosis" more than "otosclerosis." The more apt name otospongiosis as proposed by Siebenmann (1912) describes the actively enlarging stage of the disease while the name otosclerosis might better be reserved for the mature recalcified inactive stage. However the traditional name will probably continue to be used for all stages of the disease.

The otosclerotic bone lesion has been compared by Bast (1933) and

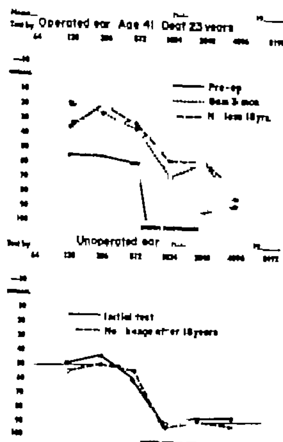


Fig 1 Patient with bilateral stapes a kylosi and cochle r t sclerosi w th maintained table level of hearing in operated and unoperated ea aft r 18 years, indicating spontaneous maturati n and inacti ati n of th causati otosclerotic lesion. The upper audiogram hows the impro ment in th operated ea fully m intained for 18 years after l ssical fenestrati n Lower audiogram shows the air curv in th un perated ea at the first xaminati n (solid line) *and after 18 years* (*From Fig 12, Course* f Clinical Ot sclero i Shambaugh, *Arch Otol* 8 500 (1963))

advanced cochlear deterioration when first seen yet no increase in this cochlear loss in the ensuing 1/ to 20 years (Fig 1) The most likely explana tion for the stabilization of the hearing in these patients is that the caus ative otosclerotic bone lesion had matured, recalcified and become inactive

Rüedi & Spoendlin (1957) judging the activity of the otosclerotic lesion by *its cellularity vascularity and connective tissue spaces compared to* its content of bone trabeculae noted that while active and inactive foci can be found at any time of life very highly active foci are more frequent in younger individuals, while foci of low activity are somewhat more frequent in older individuals Further evidence that there appears to be a *slight* natural tendency for the otosclerotic bone lesion to mature and become less active is suggested by Guild s study of temporal bones examined routinely at autopsy He found a focus of otosclerosis in less than 0 6% *of children under 5 with a steady increase in incidence until between ages* 30 to 50 9 7% of white males and 18.5% of white females had the disease in one or both temporal bones. However in only 10% of the 81 ears with

scribed for two months to patients with the clinical diagnosis of stapedial otosclerosis and where a strongly positive Schwartze sign indicated a vascular active type of lesion. The dosage was soon doubled to 60 mgm daily in three doses of 20 mgm each and continued for three months, as had been done for Paget's disease and osteoporosis (Purves, 1962). In a few patients, fading of the Schwartze sign was observed after completion of the medication, but in others no definite change could be noted. Moreover the intensity of the pinkish glow from the promontory was observed to vary from day to day so that this method for evaluating the effect of sodium fluoride on the active stage of otosclerosis was judged to be poorly controlled and uncertain.

Derlacki & Valvassori (1965) described the polytomographic changes seen in the cochlear capsule in 31 out of 52 ears of patients with the clinical diagnosis of a pure sensori-neural loss suspected to be the result of *cochlear otosclerosis*. Three types of capsular changes from the normal were observed. Type I consisted of one or several areas of radiolucency in the normally dense homogeneous wall of the basal coil believed to represent the active spongy otoporotic stage of otosclerosis. Type II consisted of areas of radiolucency interspersed or mixed with areas of density probably representing areas of remineralization as parts of an active focus progress toward an inactive stage. Type III consisted of extensive demineralization of the entire cochlear capsule with complete loss of contrast between the cochlear walls and lumen. This is believed to represent a very extensive active otoporotic type of cochlear otosclerosis. Patients with stapedial otosclerosis with varying degrees of sensori neural involvement have shown the same polytomographic changes. Following this report by Derlacki & Valvassori, polytomography has been utilized in determining the indication for sodium fluoride medication and the evaluation of results.

The first report (Shambaugh, 1966) of results made in April 1966 was on a total of 46 patients with tomographic evidence of an otoporotic lesion of the cochlear capsule, treated with sodium fluoride and then re-examined by polytomography. In 4 cases, the cochlear capsule recalcified and returned to normal radiologic density. In 3 cases, this followed three months of 60 mgm daily of sodium fluoride and in 1 case after a second course of the same dosage. Partial recalcification of the cochlear capsule on 1 or both sides was observed in 14 cases, 12 after a three month course of 60 mgm daily while 2 received two courses of the same dosage. In contrast to the 18 improved cases, there were 19 who showed no detectable tomographic change in the cochlear capsule after receiving sodium fluoride. There were cases with radiologic worsening of their otoporotic process, 6 after a single course and 2 after half a course of 60 mgm daily for three months.

No harmful effects have been observed other than gastric distress in some cases, less when the sodium fluoride is given in enteric coated tablets.

In an effort to recalcify a higher proportion of cases of active otosclerosis,

Anson to callus bone after fracture It has also been compared to Paget's disease of bone (Mayer 1917) Callus at first consists of soft spongy cellular vascular new bone, that later on becomes denser as calcium is deposited. Early callus thus resembles the early active otoporotic stage of otosclerosis, while mature callus resembles the mature recalcified in active stage of otosclerosis But here the analogy stops, for the maturation of callus is an orderly progressive process, whereas the maturation of an active otosclerotic lesion occurs erratically the same ear often showing areas of high activity with adjacent areas of lesser activity In all probability judging by the clinical observation of patients with otosclerosis whose hearing loss stabilizes for a while, then again becomes progressively worse a mature or inactive focus may become reinactivated by factors as yet unknown although pregnancy appears to be one of these factors

Paget's disease of bone consists of irregularly arranged lamellae of new bone that is metabolically very active with much cellular activity of osteoblasts and osteoclasts. While the thickness of the affected bone is increased to a considerable degree its density and total calcium content is less than the normal bone that it replaces It resembles in its histologic structure the active otoporotic stage of otosclerosis but differs in that it lacks any tendency toward spontaneous maturation and inactivation

Otosclerosis might be said to occupy a mid position between Paget's disease where there is no tendency toward recalcification and a return to normal bone density and callus after fracture where there is an orderly maturation and solidification accompanied by reduced remodelling activity

The hope that the active stage of otosclerosis might be influenced by large doses of sodium fluoride was prompted by recent reports of a favorable effect of this drug on the symptoms and calcium balance of Paget's disease (Purves, 1962) and osteoporosis (Rich & Ensick, 1961) The mode of action of the fluoride in these conditions has not been defined, although it is known that the fluoride ion replaces the hydroxy ion of the hydroxy apatite crystals of teeth and bone, and that the resulting fluorapatite is less soluble than the hydroxyapatite of normal bone (Arnold 1960) It is also known that fluorine once deposited in bone remains for the life of the individual so that there is a steady increase in the fluorine content of the bones of the skeleton from childhood to old age (Smith Gardner & Hodge, 1963) The rate of increase depends upon the intake of fluorine in water and food (or by deliberate medication) and upon the metabolic activity of the bone being most rapid during the formation of the teeth and least rapid when the tooth attains its full growth and development.

Clinical Studies

At the beginning of my investigation the modest dosage of 30 mgm of sodium fluoride daily divided into three doses of 10 mgm each was pre

scribed for two months to patients with the clinical diagnosis of stapedial otosclerosis and where a strongly positive Schwartze sign indicated a vascular active type of lesion. The dosage was soon doubled to 60 mgm daily in three doses of 20 mgm each and continued for three months, as had been done for Paget's disease and osteoporosis (Purves, 1962). In a few patients, fading of the Schwartze sign was observed after completion of the medication, but in others no definite change could be noted. Moreover the intensity of the pinkish glow from the promontory was observed to vary from day to day, so that this method for evaluating the effect of sodium fluoride on the active stage of otosclerosis was judged to be poorly controlled and uncertain.

Derlacki & Valvassori (1965) described the polytomographic changes seen in the cochlear capsule in 31 out of 52 ears of patients with the clinical diagnosis of a pure sensori-neural loss suspected to be the result of cochlear otosclerosis. Three types of capsular changes from the normal were observed. Type I consisted of one or several areas of radiolucency in the normally dense homogeneous wall of the basal coil, believed to represent the active spongy otoporotic stage of otosclerosis. Type II consisted of areas of radiolucency interspersed or mixed with areas of density, probably representing areas of remineralization as parts of an active focus progress toward an inactive stage. Type III consisted of extensive demineralization of the entire cochlear capsule with complete loss of contrast between the cochlear walls and lumen. This is believed to represent a very extensive active otoporotic type of cochlear otosclerosis. Patients with stapedial otosclerosis with varying degrees of sensori-neural involvement have shown the same polytomographic changes. Following this report by Derlacki & Valvassori, polytomography has been utilized in determining the indication for sodium fluoride medication and the evaluation of results.

The first report (Shambaugh, 1966) of results made in April 1966 was on a total of 46 patients with tomographic evidence of an otoporotic lesion of the cochlear capsule, treated with sodium fluoride, and then re-examined by polytomography. In 4 cases, the cochlear capsule recalcified and returned to normal radiologic density. In 3 cases, this followed three months of 60 mgm daily of sodium fluoride and in 1 case, after a second course of the same dosage. Partial recalcification of the cochlear capsule on 1 or both sides was observed in 14 cases, 12 after a three month course of 60 mgm daily, while 2 received two courses of the same dosage. In contrast to the 18 improved cases, there were 19 who showed no detectable tomographic change in the cochlear capsule after receiving sodium fluoride. There were 7 cases with radiologic worsening of their otoporotic process, 5 after a single course and 2 after half a course of 60 mgm daily for three months.

No harmful effects have been observed other than gastric distress in some cases, less when the sodium fluoride is given in enteric coated tablets.

In an effort to recalcify a higher proportion of cases of active otosclerosis,

Anson to callus bone after fracture It has also been compared to Paget s disease of bone (Mayer 1917) Callus at first consists of soft spongy cellular vascular new bone that later on becomes denser as calcium is deposited Early callus thus resembles the early active otoporotic stage of otosclerosis, while mature callus resembles the mature recalcified inactive stage of otosclerosis. But here the analogy stops, for the maturation of callus is an orderly progressive process, whereas the maturation of an active otosclerotic lesion occurs erratically the same ear often showing areas of high activity with adjacent areas of lesser activity In all probability judging by the clinical observation of patients with otosclerosis whose hearing loss stabilizes for a while then again becomes progressively worse, a mature or inactive focus may become reinactivated by factors as yet unknown although pregnancy appears to be one of these factors.

Paget s disease of bone consists of irregularly arranged lamellae of new bone that is metabolically very active with much cellular activity of osteoblasts and osteoclasts. While the thickness of the affected bone is increased to a considerable degree, its density and total calcium content is less than the normal bone that it replaces. It resembles in its histologic structure the active otoporotic" stage of otosclerosis but differs in that it lacks any tendency toward spontaneous maturation and inactivation

Otosclerosis might be said to occupy a mid position between Paget s disease where there is no tendency toward recalcification and a return to normal bone density and callus after fracture where there is an orderly maturation and solidification accompanied by reduced remodelling activity

The hope that the active stage of otosclerosis might be influenced by large doses of sodium fluoride was prompted by recent reports of a favorable effect of this drug on the symptoms and calcium balance of Paget s disease (Purves, 1962) and osteoporosis (Rich & Ensick 1961) The mode of action of the fluoride in these conditions has not been defined although it is known that the fluoride ion replaces the hydroxy ion of the hydroxy apatite crystals of teeth and bone, and that the resulting fluorapatite is less soluble than the hydroxyapatite of normal bone (Arnold 1960) It is also known that fluorine once deposited in bone remains for the life of the individual so that there is a steady increase in the fluorine content of the bones of the skeleton from childhood to old age (Smith, Gardner & Hodge 1963) The rate of increase depends upon the intake of fluorine in water and food (or by deliberate medication) and upon the metabolic activity of the bone, being most rapid during the formation of the teeth and least rapid when the tooth attains its full growth and development

Clinical Studies

At the beginning of my investigation the modest dosage of 30 mgm of sodium fluoride daily divided into three doses of 10 mgm each was pre-

scribed for two months to patients with the clinical diagnosis of stapedial otosclerosis and where a strongly positive Schwartze sign indicated a vascular active type of lesion. The dosage was soon doubled to 60 mgm daily in three doses of 20 mgm each and continued for three months, as had been done for Paget's disease and osteoporosis (Purves, 1962). In a few patients, fading of the Schwartze sign was observed after completion of the medication, but in others no definite change could be noted. Moreover the intensity of the pinkish glow from the promontory was observed to vary from day to day, so that this method for evaluating the effect of sodium fluoride on the active stage of otosclerosis was judged to be poorly controlled and uncertain.

Derlacki & Valvassori (1965) described the polytomographic changes seen in the cochlear capsule in 31 out of 52 ears of patients with the clinical diagnosis of a pure sensori-neural loss suspected to be the result of cochlear otosclerosis. Three types of capsular changes from the normal were observed. Type I consisted of one or several areas of radiolucency in the normally dense homogeneous wall of the basal coil, believed to represent the active spongy otoporotic stage of otosclerosis. Type II consisted of areas of radiolucency interspersed or mixed with areas of density probably representing areas of remineralization as parts of an active focus progress toward an inactive stage. Type III consisted of extensive demineralization of the entire cochlear capsule with complete loss of contrast between the cochlear walls and lumen. This is believed to represent a very extensive active otoporotic type of cochlear otosclerosis. Patients with stapedial otosclerosis with varying degrees of sensori-neural involvement have shown the same polytomographic changes. Following this report by Derlacki & Valvassori, polytomography has been utilized in determining the indication for sodium fluoride medication and the evaluation of results.

The first report (Shambaugh, 1966) of results made in April 1966 was on a total of 46 patients with tomographic evidence of an otoporotic lesion of the cochlear capsule, treated with sodium fluoride and then re-examined by polytomography. In 4 cases, the cochlear capsule recalcified and returned to normal radiologic density. In 3 cases, this followed three months of 60 mgm daily of sodium fluoride and in 1 case, after a second course of the same dosage. Partial recalcification of the cochlear capsule on 1 or both sides was observed in 14 cases, 12 after a three month course of 60 mgm daily while 2 received two courses of the same dosage. In contrast to the 18 improved cases, there were 19 who showed no detectable tomographic change in the cochlear capsule after receiving sodium fluoride. There were 7 cases with radiologic worsening of their otoporotic process, 5 after a single course and 2 after half a course of 60 mgm daily for three months.

No harmful effects have been observed other than gastric distress in some cases, less when the sodium fluoride is given in enteric coated tablets.

In an effort to recalcify a higher proportion of cases of active otosclerosis,

Anson to callus bone after fracture It has also been compared to Paget s disease of bone (Mayer 1917) Callus at first consists of soft spongy cellular vascular new bone, that later on becomes denser as calcium is deposited Early callus thus resembles the early active otoporotic stage of otosclerosis, while mature callus resembles the mature recalcified in active stage of otosclerosis But here the analogy stops, for the maturation of callus is an orderly progressive process, whereas the maturation of an active otosclerotic lesion occurs erratically the same ear often showing areas of high activity with adjacent areas of lesser activity In all probability judging by the clinical observation of patients with otosclerosis whose hearing loss stabilizes for a while, then again becomes progressively worse a mature or inactive focus may become reinactivated by factors as yet unknown, although pregnancy appears to be one of these factors.

Paget s disease of bone consists of irregularly arranged lamellae of new bone that is metabolically very active with much cellular activity of osteoblasts and osteoclasts. While the thickness of the affected bone is increased to a considerable degree its density and total calcium content is less than the normal bone that it replaces It resembles in its histologic structure the active "otoporotic stage of otosclerosis but differs in that it lacks any tendency toward spontaneous maturation and inactivation

Otosclerosis might be said to occupy a mid position between Paget s disease where there is no tendency toward recalcification and a return to normal bone density and callus after fracture where there is an orderly maturation and solidification accompanied by reduced remodelling activity

The hope that the active stage of otosclerosis might be influenced by large doses of sodium fluoride was prompted by recent reports of a favorable effect of this drug on the symptoms and calcium balance of Paget s disease (Purves, 1962) and osteoporosis (Rich & Ensick 1961) The mode of action of the fluoride in these conditions has not been defined although it is known that the fluoride ion replaces the hydroxy ion of the hydroxy apatite crystals of teeth and bone, and that the resulting fluorapatite is less soluble than the hydroxyapatite of normal bone (Arnold 1960) It is also known that fluorine once deposited in bone remains for the life of the individual so that there is a steady increase in the fluorine content of the bones of the skeleton from childhood to old age (Smith Gardner & Hodge, 1963) The rate of increase depends upon the intake of fluorine in water and food (or by deliberate medication) and upon the metabolic activity of the bone, being most rapid during the formation of the teeth and least rapid when the tooth attains its full growth and development

Clinical Studies

At the beginning of my investigation the modest dosage of 30 mgm of sodium fluoride daily divided into three doses of 10 mgm each was pre-

scribed for two months to patients with the clinical diagnosis of stapedial otosclerosis and where a strongly positive Schwartze sign indicated a vascular active type of lesion. The dosage was soon doubled to 60 mgm daily in three doses of 20 mgm each and continued for three months, as had been done for Paget's disease and osteoporosis (Purves, 1962). In a few patients, fading of the Schwartze sign was observed after completion of the medication, but in others no definite change could be noted. Moreover the intensity of the pinkish glow from the promontory was observed to vary from day to day so that this method for evaluating the effect of sodium fluoride on the active stage of otosclerosis was judged to be poorly controlled and uncertain.

Derlacki & Valvassori (1965) described the polytomographic changes seen in the cochlear capsule in 31 out of 52 ears of patients with the clinical diagnosis of a pure sensori neural loss suspected to be the result of cochlear otosclerosis. Three types of capsular changes from the normal were observed. Type I consisted of one or several areas of radiolucency in the normally dense homogeneous wall of the basal coil, believed to represent the active spongy otoporotic stage of otosclerosis. Type II consisted of areas of radiolucency interspersed or mixed with areas of density probably representing areas of remineralization as parts of an active focus progress toward an inactive stage. Type III consisted of extensive demineralization of the entire cochlear capsule with complete loss of contrast between the cochlear walls and lumen. This is believed to represent a very extensive active otoporotic type of cochlear otosclerosis. Patients with stapedial otosclerosis with varying degrees of sensori-neural involvement have shown the same polytomographic changes. Following this report by Derlacki & Valvassori, polytomography has been utilized in determining the indication for sodium fluoride medication and the evaluation of results.

The first report (Shambaugh, 1966) of results made in April 1966 was on a total of 46 patients with tomographic evidence of an otoporotic lesion of the cochlear capsule treated with sodium fluoride and then re-examined by polytomography. In 4 cases, the cochlear capsule recalcified and returned to normal radiologic density. In 3 cases, this followed three months of 60 mgm daily of sodium fluoride and in 1 case, after a second course of the same dosage. Partial recalcification of the cochlear capsule on 1 or both sides was observed in 14 cases, 12 after a three month course of 60 mgm daily while 2 received two courses of the same dosage. In contrast to the 18 improved cases, there were 10 who showed no detectable tomographic change in the cochlear capsule after receiving sodium fluoride. There were 7 cases with radiologic worsening of their otoporotic process, 4 after a single course and 2 after half a course of 60 mgm daily for three months.

No harmful effects have been observed other than gastric distress in some cases, less when the sodium fluoride is given in enteric coated tablets. In an effort to recalcify a higher proportion of cases of active otosclerosis,

we are now using a four fold increase in the medication with 120 mgm daily for six months Skeletal surveys are being made by conventional radiography before and after receiving this larger dose to detect any increased density of the bones of the skeleton as a whole

Experimental Investigations

The influence of sodium fluoride on the calcification of young bone and of callus bone after fracture has been studied in white rats where litter mates with identical heredity age, diet and environment are available as controls (Petrovic & Shambaugh, 1966) Tetracycline labelling was used to measure calcium deposition during the experiments by administering tetracycline any new calcification of bone will incorporate this antibiotic rendering this *part of the bone fluorescent to ultraviolet light First the* action of sodium fluoride on bone resorption was measured by giving tetracycline to the lactating mother for the first three days after parturition (Previous experiments had shown that the antibiotic passes through the mammary gland) The tetracycline to the mother was discontinued and the baby rats were injected with varying doses of sodium fluoride daily for 3 to 14 days. The baby rats were then sacrificed and certain bones removed and examined for fluorescence A stronger ultraviolet induced fluorescence was observed in the sodium fluoride treated rats than *in the controls, indicating reduced resorption* of bone as a result of sodium fluoride

Similar experiments were performed giving tetracycline and sodium fluoride at the same time Here again there was increased fluorescence in the bones of the treated rats than in the controls indicating a *promoting effect of fluoride* on calcium deposition in young bone (Fig 3) This could be partly the result of reduced resorption in the remodelling of bone but since the observed fluorescence was greater than in the first experiment there appears to be a two-fold effect a depression or retardation *of bone resorption, probably related to the greater insolubility* of fluor

FIG. 3 Cal arium of litter mates, inf nt rat who e l et ting mother received Tetracycline f r fi days following birth followed by Sodium Fluorid t th four rats on the left Th two ontrols n the right show only slight fluorescence indicating light *calcium deposition.* The two cal a iums in the middl are f rat receiving a we k daily d se of Sodium Fluo ide, 0 002 mgm daily for five d ys. Three days after cessati n, the litte wa sacrificed Th tw cal arium on the left recei ed a tronger dose of Sodium Flu rid of *0.05* mgm *daily for fi days. The m re i tense* fluor escen of the m ddle two cal um indicates great alcium deposition with the smaller dose of Sodium Flu ride

FIG. 4 B ne callu foll wing xperim ntal fracture of the tibi and fibul f three week old rats Th controls in th upper ow m rked by th ros recei ed t p water only The lower row received mgm of Sodium Fl rid per liter dded to tap water All animal recei ed Tetracyclin The gre ter y llow flu resce ce f those recei ing Fluoride in th ir drinking wat i dicates increased calcium d positi i all s due t least partly to *inhibiti n f bone resorpti n* by Sodium Flu rid





apatite than the hydroxyapatite that it replaces—and an increase of cal cium deposition.

In vitro studies of explants of parietal baby rat bone whose mother had received tetracycline cultured in the presence of minute amounts of sodium fluoride showed greater remaining tetracycline fluorescence after 8 days of culture than the controls with no fluoride added to the culture medium. This was interpreted as decreased bone resorption under the influence of sodium fluoride (Petrovic & Shambaugh, 1966)

Because of certain histologic resemblances between callus formation after fracture and the active ot porotic stage of otosclerosis, tetracycline was given to three-week-old rats with fractures of the tibia and fibula, half the litter being given water to which sodium fluoride had been added, while the controls were given tap water The callus of the rats receiving sodium fluoride showed definitely increased fluorescence compared to the controls, indicating acceleration of mineralization as a result of the drug It was observed that demineralization of the leg bones near the site f fracture precedes the healing of the fracture by calcification of the callus. In the fluoride treated rats, a rather marked reduction in the bone resorption adjacent to the fracture line was observed, again demonstrating the retarding effect of sodium fluoride on bone resorption (Figs. 3 and 4)

In all of these experiments, the dosage of fluorine required for the maximum promoting effect on calcification of young bone and callus was critical. Too small doses had little effect too large doses that approached the lethal dose had the opposite effect—a decrease in calcification probably due to toxicity to the animal as a whole The range between the smallest dose having a promoting effect on calcification and the toxic dose retarding calcification was large nearly 100-fold This indicates a relatively large margin of safety in admini tering this potentially toxic substance

Cortical skeletal bone from the external auditory meatus, normal endochondral bone from the stapedial crura, and otosclerotic bone from the footplate of the tapes were removed at operation in order to determine the fluoride content as a function of age sex, rapidity and duration of otosclerotic evoluti n, and degree of otosclerosis. These studies were made both in untreated patients and in patients who have received large doses f NaF prior to operation The first results obtained in our laboratory by Miss Gabriell Linck (fluoride/weight fluoride/calcium) show not only a higher fluorin content of otosclerotic bone compared with normal bone, but also a larger ratio of fluorine to calcium in a mature otosclerotic focus when compared with n rmal bone This can be explained by the increased metabolic ctivity of otosclerotic compared to normal bone.

CONCLUSIONS

1 The tosclerotic bone lesion in its actively enlarging stage consists f one or more areas of *otoporosis*

apatite than the hydroxyapatite that it replaces—and an increase of cal cium deposition.

In vitro studies of explants of parietal baby rat bone whose mother had received tetracycline cultured in the presence of minute amounts of sodium fluoride showed greater remaining tetracycline fluorescence after 8 days of culture than the controls with no fluoride added to the culture medium. This was interpreted as decreased bone resorption under the influence of sodium fluoride (Petrovic & Shambaugh, 1966)

Because of certain histologic resemblances between callus formation after fracture and the active otoporotic stage of otosclerosis, tetracycline was given to three-week-old rats with fractures of the tibia and fibula, half the litter being given water to which sodium fluoride had been added, while the controls were given tap water The callus of the rats receiving sodium fluoride showed definitely increased fluorescence compared to the controls, indicating acceleration of mineralization as a result of the drug. It was observed that demineralization of the leg bones near the site of fracture precedes the healing of the fracture by calcification of the callus. In the fluoride treated rats, a rather marked reduction in the bone resorption adjacent to the fracture line was observed, again demonstrating the retarding effect of sodium fluoride on bone resorption (Figs. 3 and 4)

In all of these experiments the dosage of fluorine required for the maximum promoting effect on calcification of young bone and callus was critical Too small doses had little effect too large doses that approached the l thal dose had the opposite ffect—a decrease in calcification probably due to toxicity to the animal as a whole The range between the smallest dose having a promoting effect on calcification and the toxic dose retarding calcification was large nearly 100-fold. This indicates a relatively large margin of safety in administering this potentially toxic substance

Cortical skeletal bone from the external auditory meatus, normal endochondral bone from the stapedial crura, and otosclerotic bone from the footplate of the stapes were removed at operation in order to determine the fluoride content as a function of age sex, rapidity and duration of otosclerotic evolution, and degree of otosclerosis. These studies were made both in untreated patients and in patients who have received large doses of NaF prior to operation. The first results obtained in our laboratory by Miss Gabrielle Linck (fluorid /weight fluoride/calcium) show not only a higher fluorine content f otosclerotic bone compared with normal bone, but also a larger ratio of fluorine to calcium in a mature otosclerotic focus when compared with normal bone. This can be explained by the increased metabolic ctivity of otosclerotic compared to normal bone

CONCLUSIONS

1 The otosclerotic bone lesion in its actively enlarging stage consists of one or more areas of otoporosis

of glycogen in the outer hair cells decreased in step with the cellular degeneration caused by the arsacetin, while the amount in the inner hair cells in the basal turn, which is very small under normal conditions, increased with increasing cellular degeneration. In the ganglion cells of the spiral ganglion the glycogen content increased very considerably in connection with arsacetin poisoning, and at the same time there was a change in the glycogen pattern in the cells.

To supplement the observations on the presence of glycogen in adult animals, the glycogen content in foetuses of albino rats was investigated in the present study. No such studies appear to have been performed previously.

A brief review of the embryology of the ear will be conducive to the understanding of what follows.

In the 3rd week of foetal life the otic placode, an epithelial thickening of the ectoderm, forms in man. This placode sinks down, possibly by growth of its edges, and during the period between the 3rd and 4th week it becomes a cyst, the otocyst, which is first connected with the surface of the foetus, from which it is soon cut off. The otocyst rapidly develops into an upper part (pars vestibularis) and a lower part (pars cochlearis). From this cyst develops not only the membranous labyrinthine organ but also the neurons of the eighth-nerve system.

Phylogenetically the vestibular part, i.e. the semicircular canals and utricle is older. Although the vestibular part and cochlear part are formed at approximately the same time the vestibular part is ahead, this section of the labyrinth being functionally ripe (at least judging by the anatomical appearances) before the cochlear part. Moreover the ganglion of Scarpa has differentiated before the spiral ganglion.

The cochlear duct forms as a vesicular prominence on the saccule. It rapidly grows independently as a tortuous canal with 2½ turns, and the communication with the saccule constricts to a canal, the ductus reuniens.

The oldest part of the cochlear duct is the basal turn, the youngest the apical turn. In the mesenchyme surrounding the cochlear duct absorption leads to breakdown of cells, giving rise to a cavity above and below the cochlear duct, i.e. the scala vestibuli and the scala tympani. In other words, the cochlear duct or the scala media, is of a purely ectodermal origin. Its wall is lined with tall, simple epithelium, which is transformed, in two areas at its base, into stratified epithelium, a large medial and a smaller lateral ridge. From the large ridge the epithelium of the internal spiral sulcus is formed and from the smaller one the organ of Corti with its tunnel, hair cells, and supporting cells.

In man the inner ear is functionally ripe between the 4th and 5th foetal month, while in the rat the organ of hearing is not capable of functioning at birth. Not until 12 days after birth is the ear of the rat functionally ripe. Thus, there is a possibility of following the development of the ear from day to day until it is completed. The rat gestation period is 22 days, so that the rat's ear matures in 34 days, while the human ear takes approximately 140 days to complete its development.

Acta oto-laryngologica 63 340–346 (1967)

ON GLYCOGEN IN THE COCHLEAR DUCT OF FOETUSES AND YOUNG OF ALBINO RATS

J FALBE HANSEN
Copenhagen Denmark

From the Department of Otolaryngology the Copenhagen City Hospital (Head J Falbe Hansen) Copenhagen

The presence of glycogen in the cochlear duct was followed through various stages of the embryological development of the rat and in infantile rats from the 1st day after birth until the ear had attained its full functional maturity The investigations revealed a changing glycogen pattern in the cochlea throughout the development of the ear When the organ of hearing has attained functional maturity the glycogen pattern is as in adult animals.

In previous papers (Falbe Hansen & Thomsen 1963 Falbe-Hansen, 1964) we have demonstrated glycogen in a given pattern in the cochlea of certain experimental animals In the guinea pig it is so ample in the outer hair cells of the apical turn that these cells appear to be actually loaded with glycogen granules. Albino rats also show glycogen in the outer hair cells but less amply than in the guinea pig On the other hand the Deiters and Hensen cells have an ample content of glycogen granules in the rat, but not in the guinea pig In the guinea pig there are moderate quantities of glycogen in certain, but not all ganglion cells in the spiral ganglion, while in the rat and the cat these cells show only small quantities In the inner hair cells there is no or only very little glycogen

It is a common finding in the named experimental animals that the amount of glycogen is always greatest in the apex of the organ of Corti, but then decreases, so that the lower part of the basal turn is completely or almost devoid of glycogen.

In an experimental series using alloxan-diabetic albino rats we investigated whether the presence of glycogen in the cochlea differed from that in normal rats. It did not

Nor did exposure to noise affect the amount of glycogen in the cochlea at any rate not to an extent demonstrable by the technique used

Experiments on arsacetin poisoned guinea pigs revealed that the amount

This work was supported by a grant from the F L Smith Fund

of glycogen in the outer hair cells decreased in step with the cellular degeneration caused by the arsacetin, while the amount in the inner hair cells in the basal turn which is very small under normal conditions, increased with increasing cellular degeneration. In the ganglion cells of the spiral ganglion the glycogen content increased very considerably in connection with arsacetin poisoning, and at the same time there was a change in the glycogen pattern in the cells.

To supplement the observations on the presence of glycogen in adult animals, the glycogen content in foetuses of albino rats was investigated in the present study. No such studies appear to have been performed previously.

A brief review of the embryology of the ear will be conducive to the understanding of what follows.

In the 3rd week of foetal life the otic placode, an epithelial thickening of the ectoderm, forms in man. This placode sinks down, possibly by growth of its edges, and during the period between the 3rd and 4th week it becomes a cyst, the otocyst, which is first connected with the surface of the foetus, from which it is soon cut off. The otocyst rapidly develops into an upper part (pars vestibularis) and a lower part (pars cochlearis). From this cyst develops not only the membranous labyrinthine organ but also the neurons of the eighth nerve system.

Phylogenetically the vestibular part, i.e. the semicircular canals and utricle, is older. Although the vestibular part and cochlear part are formed at approximately the same time, the vestibular part is ahead (this section of the labyrinth being functionally ripe (at least judging by the anatomical appearances) before the cochlear part. Moreover, the ganglion of Scarpa has differentiated before the spiral ganglion.

The cochlear duct forms as a vesicular prominence on the saccule. It rapidly grows independently as a tortuous canal with 2 ½ turns, and the communication with the saccule constricts to a canal, the ductus reuniens.

The oldest part of the cochlear duct is the basal turn, the youngest the apical turn. In the mesenchyme surrounding the cochlear duct absorption leads to a breakdown of cells, giving rise to a cavity above and below the cochlear duct, i.e. the scala vestibuli and the scala tympani. In other words, the cochlea duct or the scala media, is of a purely ectodermal origin. Its wall is lined with a tall, simple epithelium, which is transformed, in two areas at its base, into stratified epithelium, a large medial and a smaller lateral ridge. From the large ridge the epithelium of the internal spiral sulcus is formed and from the small one the organ of Corti with its tunnel, hair cells, and supporting cells.

In man the inner ear is functionally ripe between the 4th and 5th foetal month, while in the rat the organ of hearing is not capable of functioning at birth. Not until 12 days after birth is the ear of the rat functionally ripe. Thus, there is a possibility of following the development of the ear from day to day until it is completed. The rat's gestation period is 22 days, so that the rat's ear matures in 34 days, while the human ear takes approximately 140 days to complete its development.

Acta oto-laryngologica 63 340–346 (1967)

ON GLYCOGEN IN THE COCHLEAR DUCT OF FOETUSES AND YOUNG OF ALBINO RATS

J FALBE HANSEN
Copenhagen Denmark

From the Department of Otolaryngology the Copenhagen City Hospital (Head J Falbe Hansen) Copenhagen

The presence of glycogen in the cochlear duct was followed through various stages of the embryological development of the rat and in infantile rats from the 1st day after birth until the ear had attained its full functional maturity The investigations revealed a changing glycogen pattern in the cochlea throughout the development of the ear When the organ of hearing has attained functional maturity the glycogen pattern is as in adult animals.

In previous papers (Falbe Hansen & Thomsen 1963 Falbe-Hansen, 1964) we have demonstrated glycogen in a given pattern in the cochlea of certain experimental animals In the guinea pig it is so ample in the outer hair cells of the apical turn that these cells appear to be actually loaded with glycogen granules. Albino rats also show glycogen in the outer hair cells, but less amply than in the guinea pig On the other hand the Deiters and Hensen cells have an ample content of glycogen granules in the rat, but not in the guinea pig In the guinea pig there are moderate quantities of glycogen in certain but not all ganglion cells in the spiral ganglion, while in the rat and the cat these cells show only small quantities. In the inner hair cells there is no or only very little glycogen

It is a common finding in the named experimental animals that the amount of glycogen is always greatest in the apex of the organ of Corti, but then decreases, so that the lower part of the basal turn is completely or almost devoid of glycogen

In an experimental series using alloxan-diabetic albino rats we investigated whether the presence of glycogen in the cochlea differed from that in normal rats It did not

Nor did exposure to noise affect the amount of glycogen in the cochlea, at any rate not to an extent demonstrable by the technique used

Experiments on arsacetin poisoned guinea pigs revealed that the amount

This work was supported by a grant from the F L. Smith Fund

of glycogen in the outer hair cells decreased in step with the cellular degeneration caused by the arsacetin while the amount in the inner hair cells in the basal turn, which is very small under normal conditions, increased with increasing cellular degeneration In the ganglion cells of the spiral ganglion the glycogen content increased very considerably in connection with arsacetin poisoning, and at the same time there was a change in the glycogen pattern in the cells

To supplement the observations on the presence of glycogen in adult animals, the glycogen content in foetuses of albino rats was investigated in the present study No such studies appear to have been performed previously

A brief review of the embryology of the ear will be conducive to th understanding of what follows.

In the 3rd week of foetal life the otic placode n epithelial thickening of the ectoderm, forms in man. This placode sinks down, possibly by growth of its edges, and during the period between the 3rd and 4th week it becomes a cyst, the otocyst, which is first connected with the surface of the foetus, from which it is soon cut off The otocyst rapidly develops int n upper part (pars vestibularis) and a lower part (pars cochlea is) From this cyst develops not only the membran us labyrinthine organ but also the neurons f the eighth nerve system.

Phylogenetically the vestibular part, i.e. th semicircular canals and utricle is older Although the vestibula part and cochlear part are formed at approximately the same time the vestibula part is ahead, this section of the labyrinth being function lly ripe (at least judging by the anatomical appearances) bef re the cochlear part. Moreover the ganglion of Scarpa has differentiated before the spiral ganglion.

The cochlear duct forms as a vesicular prominence on the saccule It rapidly grows independently as a tortuous canal with 2 / turns, and the communication with the saccule constricts to a canal, the ductus reuniens.

The oldest part of the cochlear duct is the basal turn, the youngest the apical turn. I the mesenchyme surrounding th cochlea duct absorption leads to a breakdown f cells, giving rise t ca ity above and below the cochlear duct, i.e. the scala estibuli and the scala tympani. In ther words, the cochlear duct or th scala media, i f purely ectodermal origin. Its wall is lined with a tall, simpl epithelium, whi h is transformed, in two reas at its base into stratif ed epithelium a large medial and a smaller lateral ridge. From the large ridge the epithelium of the internal spiral sulcus is formed and from th small on the organ of Corti with its tunnel, hair cells, and supporting cells.

I man the inner ear is functionally ripe between the 4th and 5th foetal month while in the rat th organ f hearing is not capable of functioning at birth. N t until 12 d y after birth is the ear of the rat functionally ripe. Thus, there i possib lity f following the development of the ear from day to day unt l t is completed. The rat gestation period is 22 days, so that the rat's ear matures in 34 d ys, while the human ear takes pproximately 148 days to complet it dev lopment.

MATERIAL AND METHODS

The material comprises a total of 119 rat foetuses, 81 infantile rats (aged 1–20 days) and 12 adult rats The foetuses were removed from the uterus of the anaesthetized rat, the egg was cut and the entire foetus, if small or the head in the case of large foetuses, immediately fixed in ice-cold 95% alcohol or ice-cold 10% neutral formalin in 95% alcohol In one experimental series glutar aldehyde was used as fixative but this substance proved to be less suited for the fixation of foetal tissue than the other two The specimens were fixed for 48 hours in the refrigerator embedded in paraffin and the blocks were cut serially into 6 μ sections. Rats (aged 1–14 days) were decapitated and the heads fixed as described, in some cases after being split sagitally and the brain removed

Until the 6th day decalcification could be avoided while rats older than 6 days were decalcified for a few days in Jenkin s solution

Several staining methods were used In the present paper we shall deal only with the results of PAS staining which was carried out by the method of McManus with and without diastase digestion

Hearing was determined by means of Preyer s reflex

RESULTS

Foetuses

On the 7th day of foetal life the 6-mm long foetuses show an otocyst which has been completely cut off from the surface The otocyst is lined with a tall stratified epithelium with oval nuclei of a basal or central situation There is a distinct basement membrane (PAS-positive) but no glycogen granules

In 14-day-old foetuses the otocyst has divided into a superior and inferior part There is glycogen content now in certain areas (Figs 1–2)

On the 18th day the cochlea has developed to the extent that all 3 turns of the cochlear duct can be discerned The differentiation is distinctly decreasing from the basal to the apical turn

In the basal turn the tectorial membrane and the large as well as small ridge have developed Reissner s membrane forms a thick membrane with two distinct cellular layers and the stria is differentiated Outer hair cells can be identified

At this stage glycogen appears

Reissner s membrane shows fairly large quantities of glycogen in both layers The stria vascularis holds only small quantities, mainly in the deep part.

In the organ of Corti there are small amounts of glycogen in the developing tunnel or in the inner pillar cell The sensory cells are devoid of glycogen.

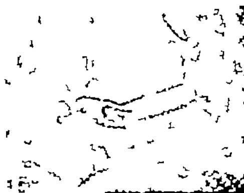







Fig. 1, 3 and 5. PAS-staining.
Fig. 2, 4 and 6. PAS-staining after diastase digestion.

MATERIAL AND METHODS

The material comprises a total of 119 rat foetuses, 81 infantile rats (aged 1–20 days) and 12 adult rats The foetuses were removed from the uterus of the anaesthetized rat the egg was cut and the entire foetus, if small or the head, in the case of large foetuses immediately fixed in ice-cold 95% alcohol or ice-cold 10% neutral formalin in 95% alcohol. In one experimental series glutar aldehyde was used as fixative but this substance proved to be less suited for the fixation of foetal tissue than the other two The specimens were fixed for 48 hours in the refrigerator embedded in paraffin and the blocks were cut serially into 6 μ sections. Rats (aged 1–14 days) were decapitated and the heads fixed as described, in some cases after being split sagitally and the brain removed.

Until the 6th day decalcification could be avoided while rats older than 6 days were decalcified for a few days in Jenkin s solution

Several staining methods were used In the present paper we shall deal only with the results of PAS staining which was carried out by the method of McManus with and without diastase digestion

Hearing was determined by means of Preyer s reflex.

RESULTS

Foetuses

On the 7th day of foetal life the 6-mm long foetuses show an otocyst which has been completely cut off from the surface. The otocyst is lined with a tall stratified epithelium with oval nuclei of a basal or central situation There is a distinct basement membrane (PAS-positive) but no glycogen granules

In 14-day-old foetuses the otocyst has divided into a superior and inferior part There is glycogen content now in certain areas (Figs. 1–2)

On the 18th day the cochlea has developed to the extent that all 3 turns of the cochlear duct can be discerned The differentiation is distinctly decreasing from the basal to the apical turn.

In the basal turn the tectorial membrane and the large as well as small ridge have developed Reissner s membrane forms a thick membrane with two distinct cellular layers and the stria is differentiated Outer hair cells can be identified

At this stage glycogen appears

Reissner s membrane shows fairly large quantities of glycogen in both layers The stria vascularis holds only small quantities, mainly in the deep part.

In the organ of Corti there are small amounts of glycogen in the developing tunnel or in the inner pillar cell The sensory cells are devoid of glycogen

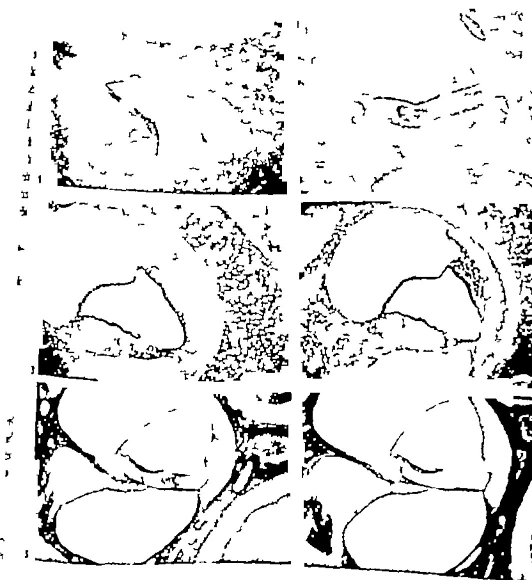


Fig. 1, 3 and 5 PAS-staining
Fig. 2, 4 and 6 PAS-staining after diastase digestion.

MATERIAL AND METHODS

The material comprises a total of 119 rat foetuses 81 infantile rats (aged 1–20 days) and 12 adult rats The foetuses were removed from the uterus of the anaesthetized rat the egg was cut and the entire foetus, if small or the head in the case of large foetuses immediately fixed in ice-cold 95% alcohol or ice-cold 10% neutral formalin in 95% alcohol In one experimental series glutar aldehyde was used as fixative but this substance proved to be less suited for the fixation of foetal tissue than the other two The specimens were fixed for 48 hours in the refrigerator embedded in paraffin and the blocks were cut serially into 6 μ sections. Rats (aged 1–14 days) were decapitated and the heads fixed as described, in some cases after being split sagitally and the brain removed.

Until the 6th day decalcification could be avoided while rats older than 6 days were decalcified for a few days in Jenkin s solution

Several staining methods were used In the present paper we shall deal only with the results of PAS staining which was carried out by the method of McManus with and without diastase digestion.

Hearing was determined by means of Preyer s reflex

RESULTS

Foetuses

On the 7th day of foetal life the 6-mm long foetuses show an otocyst which has been completely cut off from the surface The otocyst is lined with a tall stratified epithelium with oval nuclei of a basal or central situation There is a distinct basement membrane (PAS-positive) but no glycogen granules

In 14-day-old foetuses the otocyst has divided into a superior and inferior part There is glycogen content now in certain areas (Figs. 1–2)

On the 18th day the cochlea has developed to the extent that all 3 turns of the cochlear duct can be discerned The differentiation is distinctly decreasing from the basal to the apical turn

In the basal turn the tectorial membrane and the large as well as small ridge have developed Reissner s membrane forms a thick membrane with two distinct cellular layers and the stria is differentiated Outer hair cells can be identified

At this stage glycogen appears.

Reissner s membrane shows fairly large quantities of glycogen in both layers. The stria vascularis holds only small quantities, mainly in the deep part

In the organ of Corti there are small amounts of glycogen in the developing tunnel or in the inner pillar cell The sensory cells are devoid of glycogen

On the 20th day i.e. a day or two before the rat is born there are increasing quantities of glycogen in the basal turn in Reissner's membrane, stria vascularis, as well as organ of Corti In the last mentioned site the glycogen is present in Deiters cells as well as in the tunnel The hair cells have no glycogen content.

Infantile rats

The following description concerns the findings in the middle basal turn

In 2-day-old rats there is ample glycogen in Reissner's membrane which has distinctly decreased in thickness. In the stria, now definitely dif ferentiated from the outer sulcus, there are very large quantities of gly cogen, not only in an epithelial but also in a subepithelial situation. The organ of Corti shows ample glycogen in the tunnel, less in Deiters cells and now for the first time also in the outer sulcus cells. The sensory cells are still devoid of glycogen (Figs. 2–3)

5-day-old rats In Reissner's membrane, in the stria, and in the organ of Corti there seems to be less glycogen than in 2-day-old rats, but the pattern is identical

In 10-day-old rats there are decreasing amounts of glycogen in Reissner s membrane and in the stria. On the other hand, there are increasing quantities in the pillar cells Hensen and Deiters cells, and in the outer sulcus cells. Now glycogen is demonstrable for the first time in the outer hair cells.

On the 12th day the development of the ear is complete, and the animal can hear The glycogen pattern is exactly as on the 10th day

On the 14th day the glycogen pattern in the middle turn is exactly as in adult rats There are great quantities of glycogen in the outer hair cells and in Hensen s cells, but practically none in the outer sulcus cells (Figs. 3–6)

In other words, Reissner s membrane has shown, from the 18th foetal day until the 12th day post-partum, an even decrease in glycogen content The stria has shown first an increase (until the 2nd day post-partum) and then a marked decrease. Lastly in the organ of Corti the glycogen has first been located in the tunnel (or inner pillar cell) in order to appear also (from the 20th foetal day) in the supporting cells and outer sulcus cells. Not until 2 days before the time that the ear is functionally ripe does glycogen appear in the outer hair cells.

DISCUSSION

The presence of glycogen in the cochlea of experimental animals has been d mon trated by several authors also before Falbe-Hansen & Thomsen s paper of 1963 (q v for references)

However the findings have been far from consistent. This is presumably

On the 20th day i.e. a day or two before the rat is born there are increasing quantities of glycogen in the basal turn, in Reissner's membrane stria vascularis, as well as organ of Corti In the last mentioned site the glycogen is present in Deiters cells as well as in the tunnel. The hair cells have no glycogen content.

Infantile rats

The following description concerns the findings in the middle basal turn

In 2-day-old rats there is ample glycogen in Reissner's membrane which has distinctly decreased in thickness. In the stria, now definitely differentiated from the outer sulcus, there are very large quantities of glycogen, not only in an epithelial, but also in a subepithelial situation. The organ of Corti shows ample glycogen in the tunnel, less in Deiters cells and now for the first time also in the outer sulcus cells. The sensory cells are still devoid of glycogen (Figs. 2–3)

5-day-old rats In Reissner's membrane, in the stria, and in the organ of Corti there seems to be less glycogen than in 2-day-old rats, but the pattern is identical.

In 10-day-old rats there are decreasing amounts of glycogen in Reissner's membrane and in the stria. On the other hand, there are increasing quantities in the pillar cells, Hensen and Deiters cells, and in the outer sulcus cells. Now glycogen is demonstrable for the first time in the outer hair cells.

On the 12th day the development of the ear is complete and the animal can hear The glycogen pattern is exactly as on the 10th day

On the 14th day the glycogen pattern in the middle *turn is exactly* as in adult rats There are great quantities of glycogen in the outer *hair cells* and in Hensen cells, but practically none in the outer sulcus cells (*Figs.* 5–6)

In other words, Reissner's membrane has shown, from *the 18th foetal* day until the 12th day post partum, an even decrease in glycogen content. The stria has shown first an increase (*until the 2nd* day post-partum) and then a marked decrease Lastly in the *organ of Corti* the glycogen ha first been located in the tunnel (or inner *pillar cell*) in order to ppear also (from the 20th foetal day) *in the* supporting cells and outer sulcus cells. Not until 2 days before the time that the ear is *functionally* ripe does glycogen appear in the outer hair cells.

DISCUSSION

The presence of glycogen in the cochlea of experimental animals has been demonstrated by several authors, also before Falbe-Hansen & Thomsen's paper of 1963 (q.v. f. r references)

However the findings have been far from consistent. This is presumably

in the stria were observed by us at a time when vascularization in this site was apparently at a maximum It is more likely that glycogen is needed throughout the ear (synthesization of proteins) during the enormous growth of the organ in foetal life and that this growth does not take place steadily but erratically When protein synthesis is considerable it is impossible to demonstrate major quantities of glycogen when this syn thesis is slight, glycogen is ample.

The pronounced resistance to anoxia found by Ingalls, Kelemen & Curley (195) in the inner ear of mouse foetuses after severe maternal hypoxia, is possibly explicable by the glycogen content in the foetal ears.

Quite special factors presumably apply to the hair cells, but as to their nature we can as yet only surmise It is a characteristic finding that the inner hair cells in the animals that we have studied so far (guinea-pig rat cat, mink) always contain considerably less glycogen than the outer hair cells. The same applies to the rat hair cells during their development.

The outer hair cells do not contain glycogen until two days before the animal can hear (and the organ of hearing has attained "anatomical maturation") True we used a test as rough as Preyer s reflex, which has also been used by others in similar experiments (McCrady Wever & Bray 1940 Wada, 1923) but recent investigations (Alford & Ruben, 1963 Mikaelian & Ruben, 1965) have revealed a striking *conformity between* hearing determined by this means and by recording the cochlear and *nerve* potential.

ACKNOWLEDGMENTS

Thanks are due to Novo Terapeutisk Laboratorium, Copenhagen for supply ing us with experimental a imals.

ZUSAMMENFASSUNG

Das Glykogen orkommen im Ductus cochlearis wurde durch verschiedene Stadien der embryologischen Entwicklung der Ratt verfolgt, sowie bei Ratten jungen on dem Tag nach der Geburt n bis da Ohr volle Funktionsfähigkeit erreicht hatt Ein schwa kendes Glykogenmuster wurde während der Entwick lung des Ohres in der Cochlea n chgewiesen. Wenn das Gehörorgan funktions fäh g ist, ist das Glykogenmust wie bei usgewachsenen Tieren

REFERENCES

Alford, B. R. d R ben, R. J. 1963 Physiological beha ior nd anatomical correlates f the dev l pment of hearing i the mouse *Ann. Otol* 72, 237

Balogh, K. and Koch, H. 1962 *Histochemische* Darstellung on Dehydrogenasen in der Schnecke lebender Tiere *Arch. Oh Nas. K hlk. Heilk.*, 182 579

due primarily to a difference in the technique of fixation or to decalcification in acid media

It is our experience from experiments with a number of fixatives that ethanol fixation in connection with PAS staining by the McManus method gives very constant staining of glycogen. Recently this view has been supported by Skjoldborg (1965) who even maintains that PAS staining under certain conditions, is applicable for the quantitative determination of glycogen in tissue sections.

In experiments on a number of decalcifying media we have found that short lasting decalcification (2–4 days) in Jenkins's solution does not change the glycogen qualitatively but probably to some extent quantitatively.

We have demonstrated also that glycogen occurs in a very different pattern in the cochlea of various experimental animals, as has been shown by Kuwabara & Cogan (1961) in the retina. In the retina they found a relationship between the presence of glycogen and vascularization there being little glycogen in animals with good retinal vascularization and vice versa. We could not confirm this finding in the cochlea.

Vosteen (1965) the first to perform electron microscopic examinations of the glycogen in the guinea pig cochlea (with carmine staining) demonstrated that it was invariably located in the cytoplasm never in the nucleus. His findings in respect to glycogen in the outer and inner hair cells are in keeping with ours. Of course electron microscopy allows a more exact location of the glycogen in the individual cell but in return light microscopy gives a better survey on the glycogen pattern in the entire cochlea.

Vosteen interprets the presence of glycogen in the hair cells as a sign of a considerable anaerobic metabolism at this site caused by the poor vascularization. This assumption is supported by enzymic studies (Balogh & Spoendlin 1963, Vosteen, 1961) as well as by Tsunoo & Perlman's determinations of oxygen tension in the cochlea (1965).

When considering the glycogen pattern in the cochlea during the development of the ear (in foetal as well as post foetal life) *the characteristic* findings are that within the various anatomical fractions of the cochlear duct the course of the pattern is not *parallel and that the quantity of* glycogen in certain parts of the organ is constantly decreasing (Reissner's membrane) *throughout the evolution* while *in other parts it is first* rapidly increasing and later steadily decreasing (stria vascularis). In the *organ of Corti the pattern is even more irregular* glycogen occurs first in the tunnel or in the inner pillar cell, later in Deiters' cells, the outer *sulcus cells and last in Hensen's cells*, while the outer hair cells do not exhibit glycogen until the organ approaches its anatomical maturity.

This changing glycogen pattern is not likely to bear any relation to the development of the vessels. The vascularization of the cochlea is far more ample during foetal life than later and the largest *quantities of glycogen*

in the stria were observed by us at a time when vascularization in this site was apparently at a maximum. It is more likely that glycogen is needed throughout the ear (synthesization of proteins) during the enormous growth of the organ in foetal life and that this growth does not take place steadily but erratically. When protein synthesis is considerable, it is impossible to demonstrate major quantities of glycogen; when this synthesis is slight, glycogen is ample.

The pronounced resistance to anoxia found by Ingalls, Kelemen & Curley (1957) in the inner ear of mouse foetuses after severe maternal hypoxia, is possibly explicable by the glycogen content in the foetal ears.

Quite special factors presumably apply to the hair cells, but as to their nature we can as yet only surmise. It is a characteristic finding that the inner hair cells in the animals that we have studied so far (guinea-pig, rat, cat, mink) always contain considerably less glycogen than the outer hair cells. The same applies to the rat hair cells during their development.

The outer hair cells do not contain glycogen until two days before the animal can hear (and the organ of hearing has attained "anatomical maturation"). True, we used a test as rough as Preyer's reflex, which has also been used by others in similar experiments (McCrady, Wever & Bray 1940, Wada, 1923), but recent investigations (Alford & Ruben, 1963; Mikaelian & Ruben, 1965) have revealed a striking conformity between hearing determined by this means and by recording the cochlear and nerve potential.

ACKNOWLEDGMENTS

Thanks are due to Novo Terapeutisk Laboratorium, Copenhagen, for supplying us with experimental animals.

ZUSAMMENFASSUNG

Das Glykogenvorkommen im Ductus cochlearis wurde durch verschiedene Stadien der embryologischen Entwicklung der Ratte verfolgt sowie bei Rattenjungen von einem Tag nach der Geburt an bis das Ohr volle Funktionsfähigkeit erreicht hatte. Ein schwankendes Glykogenmuster wurde während der Entwicklung des Ohres in der Cochlea nachgewiesen. Wenn das Gehörorgan funktionsfähig ist, ist das Glykogenmuster wie bei ausgewachsenen Tieren.

REFERENCES

Alford, B. R., and Ruben, R. J. 1963. *Physiological behavior and anatomical correlates of the development of hearing in the mouse.* Ann. Otol. 72, 237.

[illegible], K., and [illegible], H. 1963. *Histochemische Darstellung von Dehydrogenasen in der Schnecke lebender Tiere.* Arch. Ohr- Nas- Kehlkopfheilk. 182, 373.

due primarily to a difference in the technique of fixation or to decalcification in acid media.

It is our experience from experiments with a number of fixatives, that ethanol fixation in connection with PAS staining by the McManus method gives very constant staining of glycogen. Recently this view has been supported by Skjoldborg (1965) who even maintains that PAS staining under certain conditions is applicable for the quantitative determination of glycogen in tissue sections.

In experiments on a number of decalcifying media we have found that short lasting decalcification (2–4 days) in Jenkins's solution does not change the glycogen qualitatively but probably to some extent quantitatively.

We have *demonstrated also that glycogen occurs in a very different pattern* in the cochlea of various experimental animals as has been shown by Kuwabara & Cogan (1961) in the retina. In the retina they found a relationship between the presence of glycogen and vascularization there being little glycogen in animals with good retinal vascularization and vice versa. We could not confirm this finding in the cochlea.

Vosteen (1965) the first to perform electron microscopic examinations of the glycogen in the guinea pig cochlea (with carmine staining) demonstrated that it was invariably located in the cytoplasm never in the nucleus. His findings in respect to glycogen in the outer and inner hair cells are in keeping with ours. Of course, electron microscopy allows a more exact location of the glycogen in the individual cell but in return light microscopy gives a better survey on the glycogen pattern in the entire cochlea.

Vosteen interprets the presence of glycogen in the hair cells as a sign of a considerable anaerobic metabolism at this site caused by the poor vascularization. This assumption is supported by enzymic studies (Balogh & Spoendlin 1963, Vosteen 1961) as well as by Tsunoo & Perlman's determinations of oxygen tension in the cochlea (1965).

When considering the glycogen pattern in the cochlea during the development of the ear (in *foetal as well as post foetal life*) *the characteristic* findings are that within the various anatomical fractions of the cochlear duct the course of the *pattern is not parallel and that the quantity* of glycogen in certain parts of the organ is constantly decreasing (Reissner's membrane) *throughout the evolution* while in other parts it is first rapidly increasing and later steadily decreasing (stria vascularis). In the *organ of Corti the pattern is even more* irregular glycogen occurs first in the tunnel or in the inner pillar cell later in Deiters' cells, the outer sulcus cells, and last in Hensen's cells, while the outer hair cells do not exhibit glycogen until the organ approaches its anatomical maturity.

This changing glycogen pattern is not likely to bear any relation to the development of the vessels. The vascularization of the cochlea is far more ample during foetal life than later and the *largest quantities of glycogen*

Acta oto-laryngologica 63 1??–?45 (1967)

MENIERE'S DISEASE AND HYDROCHLOROTHIAZIDE (DICHLOTRIDE®)—A CRITICAL ANALYSIS OF SYMPTOMS AND THERAPEUTIC EFFECTS

I. KLOCKHOFF and U. LINDBLOM
Stockholm, Sweden

From the Departments of Otolaryngology and Audiology and the Department of Neurology, Karolinska Sjukhus, Stockholm

In 50 cases of Menière's disease a diuretic, Dichlotride® (hydrochlorothiazide), was administered orally with the object of reducing the electrolyte disturbance and endolymphatic hydrops that can be presumed to be of pathogenetic importance. A pilot study was made in 20 cases. No effect was noted in cases in which the disease was in a late stationary stage, with non-fluctuating hearing loss of the "flat loss" type. In cases in which the disease still had a bout-like or fluctuating course an improvement was obtained in connexion with therapy but the results were inconclusive, in view of the greatly varying spontaneous course. A second treatment series was therefore carried out, using the double-blind technique, in 30 cases of the fluctuating type. The prevalence and intensity of the symptoms were recorded monthly. The hearing was measured by tone audiometry, whereas tinnitus, vertigo and general condition were graded according to fixed scales. All symptoms, as well as the general condition, showed a higher incidence of improvement during the period of Dichlotride administration than during that of placebo. The difference was statistically significant with respect to hearing loss, vertigo and general condition. The Dichlotride effect consisted of a reduction in the symptoms during the course of treatment, but no indications were present of a change in the long-term course of the disease. No side-effect were observed, and potassium substitution was unnecessary with the schedule used.

Observations of both theoretical and practical clinical interest were made in connexion with testing of the drug. On this basis, aetiology and pathogenesis are discussed, as well as the handicap-determining factors and therapeutic indication in various stages of the disease.

Menière's disease, with its triad of symptoms comprising hearing loss, tinnitus and vertigo, has attracted considerable clinical interest since it was first described in the 1860s. The disease is by no means uncommon and is relevant chiefly during the age of gainful employment, when—owing

FALBE HANSEN, J 1964 Histochemical studies on glycogen in the cochlea of drug injected guinea pigs and alloxandiabetic white rats. *Acta Otolaryng* (Stockh.) Suppl *188* 108

FALBE-HANSEN J and THOMSEN, E., 1963 Histochemical studies on glycogen in the cochlea of the normal guinea pig *Acta Otolaryng* (Stockh.) *56* 429

INGALLS, TH KELEMEN, G and CURLEY F J 1957 Development of the inner ear after maternal hypoxia *Arch Otolaryng* (Chic.) *65* 558

KUWABARA, T and COGAN D G 1961 Retinal glycogen. *Arch Ophth.* (Chic.) *66* 480

LARSELL, O McCRADY E., JR., and LARSELL, J F 1944: The development of the organ of Corti in relation to the inception of hearing *Arch. Otolaryng* (Chic) *40* 233.

McCRADY E., WEVER, E. G and BRAY E. W 1940 A further investigation of the development of hearing in th opossum *J Comp Psych.*, *30* 17

MIKAELIAN D and RUBEN R. J 1965 Development of hearing in the normal CBA-J m use. *Acta Otolaryng* (Stockh.) 59 451

SKJOLDBORG, H C., 1965 Undersøgelser over perjodsyre-Schiff-farvemetoden og dens anvendelighed til kvantitativ bestemmelse af glycogen i ævsnit Disp Universitetsforlaget i Aarhus.

TSUNOO, M and PERLMAN H B 1965 Cochlear oxygen tension. *Acta Otolaryng* (Stockh.) *59* 437

VOSTEEN K H 1961 Neue Aspekte zur Biologi und P th logi des Innenohres. *Arch Ohr Nas Kehlkopfheilk 178* 1

— 1963 Elektronmikrosk pische Untersuchung n über di V rtellung von Glycogen im Ductus cochlearis bei Meerschweinche *Pract Ot rhinolaryng* (Basel) *26* 400

WADA, T 1923 Anat mical and physiological studies on th growth of the inner ear of the albino rat *Mem Wistar Inst An t Biol 10* 3

Dept f Ot laryngology
The Copenhagen City Hospital
Copenhagen Denma k

R ceived July 29 1966

Acta oto-laryngologica 63, 317–345 (1967)

MENIERE'S DISEASE AND HYDROCHLOROTHIAZIDE (DICHLOTRIDE®)—A CRITICAL ANALYSIS OF SYMPTOMS AND THERAPEUTIC EFFECTS

I KLOCKHOFF and U LINDBLOM
Stockholm Sweden

From the Departme ts f Otolaryngology and A diology and the Department of Neurology Karolinska Sjukhuset Stockholm

In 54 cases of Menière's disease a diuretic, Dichlotride® (hydrochlorothiazide) was administered orally with th object of reducing the electrolyte disturbance and endolymphatic hydrops that can be presumed to be of pathogenetic importance A pilot study was made in 20 cases. No effect was noted in cases in which the disease was in late stati nary stage with non-fluctuating hearing loss of the "flat loss" type In cases in which the disease still had a bout-like or fluctuating course an improvement was obtained in connexion with therapy but the results were incon lusi e In view of the greatly varyi g spo taneous course A second treatment series was therefore carried out, using the double-blind technique in 30 cases of the fluctuating type The prevalence and int nsity f the symptoms were recorded monthly The hearing was measured by tone ud ometry whereas tinnitus, vertigo nd general condition were graded according t fix d scales. All symptoms, as well as the general condition, showed higher incidence of improvement during the period of Dichlotride administration than during that f placebo The difference was statistically significant with respect t hearing loss, vertigo and general condition The Dichlotride ffect con isted of reducti in the symptoms during the course of treatment, but n indications were present of a change in the lo g-term course of the disease N side-effects were observed, and potassium substitution was unnecessary with th schedule used

Observations of both theoretical and practical linical interest were mad in conn xion with testing f th drug. On this ba is, aeti logy and pathogenesis are discu sed a well as the handicap-determining factors d therapeutic indications in various stages f th disease

Menière s disease with its triad of symptoms comprising hearing loss, tinnitus and rtigo, ha ttracted considerable clinical interest since it wa first described in th 1860s. The disease is by no means uncommon and is relevant chiefly during the age of gainful employment when—owing

to its usually recurrent or chronic nature—it may long dominate the *patient's sphere of interest* Of the symptoms, tinnitus has a high prevalence and, in many cases, is a constant reminder of the disease, sometimes contributory to neurosis. Vertigo leads to periodic working incapacity during exacerbations with closely spaced attacks, and the risk of sudden relapse creates an uncertainty which may make it impossible to pursue certain occupations. Although the hearing loss is troublesome, especially if it varies greatly it relatively seldom causes absolute difficulties in communication This is *because involvement is most often* unilateral, and the frequency distribution is such that speech discrimination ability for consonants is acceptably retained for a long time

The unpleasant and partly incapacitating nature of the symptoms has, obviously been a strong incentive in the search for adequate forms of therapy Certain symptomatic treatment has proved to be of value thus, it is evident that drugs with an atropine effect give some relief in vertigo. Otherwise, various degrees of *uncertainty exist* Vasodilator drugs have been tried and nicotinic acid in particular has given a favourable impression and is widely used It is generally agreed that psychic symptoms, such as anxiety and restlessness, are clinical features of Menière's disease Irrespective of the causal relation between these symptoms and the inner *ear lesion it is important for any treatment to include reassurance Thus,* the patient is generally informed that the disquieting symptoms do not indicate a dangerous intracranial disease, but are well known manifestations of a disturbance in the inner ear which does not in the majority of cases, lead to severe social hearing handicap If possible a change in regime aimed at eliminating stress factors is adopted Sedatives or more intense psychotherapy may be indicated

Existing therapy is thus essentially symptomatic, and does not in any way suggest that it influences the pathological mechanism, or arrests the course of the disease No specific effect of medication has ever been demonstrated incontrovertibly Any causal therapy is still lacking and the aetiology of the disease remains unknown this is evident, for example *from the comprehensive survey given by* Seymour (1960) Certain elements of the pathogenesis are, however better elucidated Thus, there are strong indications that endolymphatic hydrops is an important link in the pathogenesis Histologically distension of the endolymphatic system has been observed (e.g Lindsay 1942) It has been discussed whether the fluctuations in *hearing loss—a specific phenomenon* particularly in the early stage of the disease (e.g., Schuknecht 1963)—are to be ascribed to such causes as a fluctuating biochemical disturbance or to a varying hydrodynamic damping of the organ of Corti by endolymphatic hydrops. Some of the patient's complaints, characterized by expressions such as "fullness" "tightness and *closed box sensations,* have been interpreted as possibly due to hydrops. Evidence that the hearing disturbance as a whole is localized to the organ of Corti is afforded by the consistent occurrence of

complete recruitment of loudness, i.e. completely retained sensitivity to high sound intensities, despite the hearing loss (see e.g. Goodman, 1966).

While awaiting clarification of the underlying cause, various forms of treatment aimed at reducing endolymphatic hydrops have been applied. Among them is the restriction of water and salt according to Mygind and Furstenberg respectively (e.g. Dederding, 1931; Derlacki, 1954). This regime is difficult for the patient to follow and is presumably meaningless (Golding-Wood, 1960). Great hopes have been centred on recently introduced diuretics, which influence the electrolyte balance more effectively and which can be administered orally.

Thus, good preliminary impressions were gained of hydrochlorothiazide available in preparations such as Dichlotride® and Esidrex® both by us (Klockhoff & Lindblom, 1961) and independently by Norell & Stahle (1961) when the drug was administered in close association with the acute situation responsible for the patient consulting a physician. A more definite account of the favourable effect of short-term Esidrex medication was subsequently published by Norell & Stahle (1962). For reasons given in the following, a final report of our experience of Dichlotride in Menière's disease has been delayed until now.

The present paper begins by a description of the diagnostic criteria and of the scales for grading the prevalence and intensity of the symptoms, as a basis for their quantification. This is followed by a report of the pilot study started in 1959 on which the aforementioned preliminary report was partly based. An account is then given of the results of long-term treatment—in view of the chronic nature of the disease—carried out under carefully controlled conditions. This study was made on a specially selected series of fluctuating cases, using the double blind technique.

METHODS

The following distinctions, criteria and procedure were applied in the whole series of patients.

Here Menière's disease denotes a complete triad of symptoms, consisting of tinnitus, vertigo, and hearing loss of perceptive type. This loss may be in the form either of the classical fluctuating, low-frequency loss, *fluctuating cases* (Fig. 1), or of a more evenly distributed hearing loss, which in advanced cases has ceased to fluctuate, *non-fluctuating cases* (Fig. 2). Audiometry was performed with the Amplivox model 61, calibrated according to British Standard 2497.

All hearing losses exhibited complete recruitment, which was demonstrated objectively by recording the threshold for the acoustic stapedius reflex according to Metz, using the equipment reported earlier (Klockhoff & Anderson, 1959) and described in detail by one of us (Klockhoff, 1961). With this method, the criterion of complete recruitment is that the reflex

to its usually recurrent or chronic nature—it may long dominate the patient's sphere of interest Of the symptoms, tinnitus has a high prevalence and in many cases, is a constant reminder of the disease sometimes contributory to neurosis. Vertigo leads to periodic working incapacity during exacerbations with closely spaced attacks, and the risk of sudden relapse creates an uncertainty which may make it impossible to pursue certain occupations Although the hearing loss is troublesome especially if it varies greatly it relatively seldom causes absolute difficulties in communication This is because involvement is most often unilateral, and the frequency distribution is such that speech discrimination ability for consonants is acceptably retained for a long time

The unpleasant and partly incapacitating nature of the symptoms has, obviously been a strong incentive in the search for adequate forms of therapy Certain symptomatic treatment has proved to be of value thus, it is evident that drugs with an atropine effect give some relief in vertigo Otherwise, various degrees of uncertainty exist Vasodilator drugs have been tried, and nicotinic acid in particular has given a favourable impression and is widely used It is generally agreed that psychic symptoms, such as anxiety and restlessness are clinical features of Menière's disease Irrespective of the causal relation between these symptoms and the inner ear lesion it is important for any treatment to include reassurrance Thus, the patient is generally informed that the disquieting symptoms do not indicate a dangerous intracranial disease but are well known manifestations of a disturbance in the inner ear which does not in the majority of cases, lead to severe social hearing handicap If possible, a change in regime aimed at eliminating stress factors is adopted Sedatives or more intense psychotherapy may be indicated

Existing therapy is thus essentially symptomatic, and does not in any way suggest that it influences the pathological mechanism or arrests the course of the disease No specific effect of medication has ever been demonstrated incontrovertibly Any causal therapy is still lacking, and the aetiology of the disease remains unknown this is evident for example from the comprehensive survey given by Seymour (1960) Certain elements of the pathogenesis are however better elucidated Thus, there are strong indications that endolymphatic hydrops is an important link in the pathogenesis Histologically distension of the endolymphatic system has been observed (e.g Lindsay 1942) It has been discussed whether the fluctuations in hearing loss—a specific phenomenon particularly in the early stage of the disease (e.g., Schuknecht 1963)—are to be ascribed to such causes as a fluctuating biochemical disturbance or to a varying hydrodynamic damping of the organ of Corti by endolymphatic hydrops. Some of the patient's complaints, characterized by expressions such as fullness" "tightness and closed box sensations, have been interpreted as possibly due to hydrops. Evidence that the hearing disturbance as a whole is localized to the organ of Corti is afforded by the consistent occurrence of

logical investigation. Routine urine and serum analyses were made, including determination of potassium, sodium, chloride and alkaline reserve For these tests, the patients were hospitalized for a few days, which also permitted evaluation of the personality type and of the probability of reliable cooperation in the lengthy course of medication If any relevant clinical sign was present, other than those for which treatment was intended—such as arterial hypertension or abnormal laboratory values indicative of for example, nephropathy—the patient was excluded.

The symptoms of Menière s disease were graded and recorded according to the scales described in the following, which had been elaborated in the pilot study They consisted of numerical grading of the symptoms, with respect to their intensity and prevalence. The evaluation was made for a month at a time on the basis of the patient s verbal statements and notations. Throughout the experimental periods, all patients were examined by us once or twice a month. On most occasions pure tone audiometry was performed, as well as recording of the blood pressure and ECG, and determination of serum electrolytes.

Hearing loss

Since the tone threshold fluctuations characteristic of the disease apply especially to the low frequencies, the mean of the hearing loss figures at the frequencies 250, 500 and 1000 Hz was taken as representative of each audiogram This value was used for the statistical analysis (Table 2) and for illustrative purposes in the diagrams of the symptoms (Figs. 3–5) The value used in the statistical analysis was from the audiogram recorded closest to the end of the calendar month in question. The figures for hearing loss apply to the affected ear only In the few cases of bilateral inv lvement, the ear in which the fluctuating low-frequency loss was most marked was chosen

The frequent coexistence of hearing loss and tinnitus might i dicate a causal relation in the sense th t the former is due to masking effect by the latter However as f r the to e threshold is concerned, we found no marked interetion. Thus, with severe ti itus the ears could be practically n rmal, and w th se ere hea ing loss there was som times sudden decrease in pronounced tin itus, without udiometry showing any essential improvement. The change in t n threshold d tinnit were therefore taken as two different symptoms f cochlea dysfunction, nd were graded separately It can be mentioned that, certain cases with tinnitus i cluding tonal sensations, these can be misterpreted test t nes at frequen ies f similar pitch. This source of error is, howe sually detected and can be liminated.

Tinnitu

The scales used for taxation of the symptoms were basically of 4 grades, i.e. from 0 to 3 The tinnitus scale was elaborated with respect to both prev lence and intensity Three intensities—slight, moderate and severe,

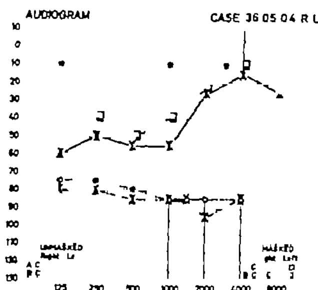


Fig. 1. Representative audiogram of a left sided early Menière case of the fluctuating type. Dash-dotted lines denote the acoustic stapedius reflex thresholds demonstrating the presence of complete recruitment.

threshold is found to lie on the same level as on normal ears. This is illustrated in Figs. 1 and 2 in which the reflex thresholds are plotted.

The fact that the stapedius reflex was demonstrable with the impedance measuring method in question was, at the same time, an objective criterion of normal middle-ear function (Klockhoff 1961). This implies that the hearing loss was, in every case, purely neurogenic.

Before institution of medication a neurological examination and checking of the cardiovascular system were carried out, in addition to the audio-

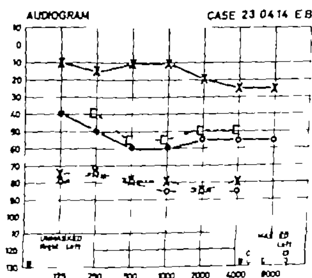


Fig. 2. Representative audiogram of an advanced right sided Menière case of the non fluctuating type. Dash-dotted lines denote the acoustic stapedius reflex threshold demonstrating the presence of complete recruitment.

logical investigation. Routine urine and serum analyses were made, including determination of potassium, sodium, chloride and alkaline reserve. For these tests, the patients were hospitalized for a few days, which also permitted evaluation of the personality type and of the probability of reliable cooperation in the lengthy course of medication. If any relevant clinical sign was present, other than those for which treatment was intended—such as arterial hypertension or abnormal laboratory values indicative of, for example, nephropathy—the patient was excluded.

The symptoms of Menière's disease were graded and recorded according to the scales described in the following, which had been elaborated in the pilot study. They consisted of numerical grading of the symptoms, with respect to their intensity and prevalence. The evaluation was made for a month at a time, on the basis of the patient's verbal statements and notations. Throughout the experimental periods, all patients were examined by us once or twice a month. On most occasions pure tone audiometry was performed, as well as recording of the blood pressure and ECG, and determination of serum electrolytes.

Hearing loss

Since the tone-threshold fluctuations characteristic of the disease apply especially to the low frequencies, the mean of the hearing-loss figures at the frequencies 250, 500 and 1000 Hz was taken as representative of each audiogram. This value was used for the statistical analysis (Table 2) and for illustrative purposes in the diagrams of the symptoms (Figs. 3–5). The value used in the statistical analysis was from the audiogram recorded closest to the end of the calendar month in question. The figures for hearing loss apply to the affected ear only. In the few cases of bilateral involvement the ear in which the fluctuating low frequency loss was most marked was chosen.

The frequent coexistence of hearing loss and tinnitus might indicate a causal relation in the sense that the former is due to a masking effect by the latter. However, as far as the tone threshold is concerned we found no marked interaction. Thus, with severe tinnitus the curve could be practically normal, and with severe hearing loss there was sometimes a sudden decrease in pronounced tinnitus, without audiometry showing any essential improvement. The change in tone threshold and tinnitus were therefore taken as two different symptoms of cochlear dysfunction and were graded separately. It can be mentioned that, in certain cases with tinnitus including tonal sensations, these can be misinterpreted as test tones at frequencies of similar pitch. This source of error is, however, usually detected, and can be eliminated.

Tinnitus

The scales used for taxation of the symptoms were basically of 4 grades, i.e. from 0 to 3. The tinnitus scale was elaborated with respect to both prevalence and intensity. Three intensities—slight, moderate and severe,

defined as in Table 1 (footnote)—could be identified on an acceptable natural basis of comparison

In view of evaluation with the temporal parameter it was necessary to utilize half units as well so that the scale became 6-graded (Table 1 A) Occasionally the grades were not fully adequate For example, it sometimes happened—particularly in static phases—that there was persistent tinnitus which, according to the definition was of moderate intensity but was nevertheless so faint that it never attracted attention In such a case the symptom was graded as 1.5 as being most adequate.

Tinnitus is a conspicuous, not infrequently dominant symptom of Menière's disease and seems to be a highly sensitive indicator of cochlear dysfunction Thus tinnitus—sometimes with a feeling of fullness—may be the only initial symptom. Although tinnitus is mainly in the nature of a broad-band white noise it may include whistling and ringing During bouts and exacerbations, it is most usual for tinnitus to increase or diminish respectively parallel with the hearing loss. In the intermediate periods of stabilized hearing function such a quantitative correlation is often less prominent, and may be lacking In late stages of the disease when the hearing loss is often severe in the affected ear and has ceased to fluctuate tinnitus may be experienced as of varying intensity from problematic to negligible Most patients adapt themselves acceptably to tinnitus when it has become relatively stationary and seldom feel handicapped in this stage Generally the degree of discomfort produced by tinnitus—as by sensory disturbances in general—is greatly dependent on the patient's disposition and attitude Tense sensitive or psychoinfantile patients show low tolerance

Vertigo

A classification was made into vertiginous attacks and movement vertigo (Table 1 B and C) By *vertiginous attack* is meant vestibular hallucination which has a sudden onset usually without any obvious precipitating cause and does not immediately show signs of subsiding on lying still *Movement vertigo* denotes vestibular hallucination or balance disturbance which is elicited by head movement or a change in direction of the gaze Movement vertigo occurs both alone and in association with an attack.

In most attacks, even the severe ones, the spontaneous vertigo can be overcome fairly rapidly usually after a few minutes, if the patient *assumes* a particular position and lies still with his eyes closed Subsequently vertigo appears only *on changes in position, to which tolerance* is increased successively When evaluating the *duration* of the attack, we—*as the patients usually do spontaneously*—have included the first postictal period with marked movement vertigo which prevents the patient from leaving his bed or moving about without much inconvenience. There is then found to be an apparently natural division into two durations of attack, which are also related to the *intensity* of vertigo Short attacks occur which cease in a few or some 10 to 15 minutes if the patient sits or lies fairly still as well as longer ones, lasting for one or several hours,

TABLE 1 *Grading of symptoms in Menière's disease according to criteria set up in present study*

	A. Tinnitus	B. Vertiginous attack	C. Movement vertigo	D. General condition
0	None	None	None	No complaint
0.5	Slight, periodic			
1.0	Slight, continuous or moderate periodic	Seldom or frequent, immediately transient rotatory vertigo, or severer but brief (< ½ hr), max. 2/month	Unreliable function in situation requiring balance Rapidly transient slight rotatory vertigo on fast head movement	Complaint without noteworthy limitation in way of life
1.5	Continuous, fluctuating from slight to moderate			
2.0	Continuous, moderate or fluctuating from slight to severe Intermittent, severe	Intense but brief attacks, > 2/month, Intense lengths (< ½ hr) often with vomiting, max. 2/month	Short period (< 50% prevalence) of handicapping balance disturbance	Complaint implying some limitation in way of life (e.g. occasional absence from work)
2.5	Continuous, fluctuating from moderate to severe			Complaint with occasional period of working incapacity
3.0	Continuous, severe	Intense length > 2/month	Longer periods (> 50% prevalence) of handicapping balance disturbance	Severe complaints, generally unable to work

Audible only in quiet environment.
Audible in ordinarily noisy environment but diverted, i.e. not observed when attention focused on work, etc.
Constantly noticed in all ordinary acoustic environments, and even when concentrating on work, etc.

with initial severe rotatory vertigo and nausea. These types of attack are listed in the scale of grading with the borderline set at a duration of ½ hour (Table 1 B).

Grading of movement vertigo was less precise and more in terms of its practical consequences, such as prevalence of disturbed equilibrium (Table 1 C).

Overlapping sometimes occurred between adjacent grades on the scale in which case the grades 1.5 and 2.5 were used. If both vertiginous attacks and movement vertigo were noted in the same month—which was not uncommon—they were evaluated collectively, so that only one monthly value for vertigo was obtained for the statistical analysis (Table 2). This

defined as in Table 1 (footnote)—could be identified on an acceptable natural basis of comparison

In view of evaluation with the temporal parameter it was necessary to utilize half units as well so that the scale became 6-graded (Table 1 A) Occasionally the grades were not fully adequate For example it sometimes happened—particularly in static phases—that there was persistent tinnitus which, according to the definition, was of moderate intensity but was nevertheless so faint that it never attracted attention In such a case the symptom was graded as 1.5 as being most adequate

Tinnitus is a conspicuous, not infrequently dominant symptom of Menière's disease and seems to be a highly sensitive indicator of cochlear dysfunction Thus, tinnitus—sometimes with a feeling of fullness—may be the only initial symptom Although tinnitus is mainly in the nature of a broad-band white noise it may include whistling and ringing During bouts and exacerbations, it is most usual for tinnitus to increase or diminish respectively parallel with the hearing loss. In the intermediate periods of stabilized hearing function such a quantitative *correlation is often less* prominent and may *be lacking In late stages of the* disease when the hearing loss is often severe in the affected ear and has ceased *to fluctuate tinnitus may be experienced as of varying intensity from* problematic to negligible Most patients adapt themselves acceptably to tinnitus when it has become relatively stationary and seldom feel handicapped in this stage Generally the degree of discomfort produced by tinnitus—as by sensory disturbances in general—is greatly dependent on the patient's disposition and attitude Tense sensitive or psychoinfantile patients show low tolerance

Vertigo

A classification was made into *vertiginous attacks* and *movement vertigo* (Table 1 B and C) By *vertiginous attack* is meant vestibular hallucina*tion which has a sudden onset, usually without any obvious precipitating* cause and does not immediately show signs of subsiding on lying still *Movement vertigo* denotes vestibular hallucination or balance disturbance which is elicited by head movement or a change in direction of the gaze *Movement vertigo occurs both alone and in association with an attack*

In most attacks, even the severe ones, the spontaneous vertigo can be *overcome fairly rapidly* usually after a few minutes, if the patient assumes a particular position and lies still with his eyes closed Subsequently vertigo appears only on changes in position, to which tolerance is increased successively When evaluating the *duration* of the attack, we—as the patients usually do spontaneously—have included the first postictal period with marked movement vertigo which prevents the patient from leaving his bed or moving about without much inconvenience There is then found to be an apparently natural division into two durations of attack, which are also related to the *intensity* of vertigo Short attacks occur which cease in a few or some 10 to 15 minutes if the patient sits or lies fairly still as well as longer ones, lasting for one or several hours,

TABLE 1 *Grading of symptom in Menière s disease according to criteria set up in present study*

	A. Tinnit	B. Vertiginous ttack	C. Movement ertigo	D. General ondition
0	None	None	None	No omplai t
0.5	Slight, periodic			
1.0	Slight continuous or moderat periodic	Seldom or freque t, immediat t t an sheat rotatory ertigo, or severe but brief ( ) h t, ma month	U areli ble f action in ituation requ ing balance Rapidly transient, slight rot tory ertigo on bast head movement	Complai t ithout notice ith limit tion in f lif
1.5	Continuous, fluctuat ing from slight t moderat			
2.0	Continuous, mode rat or fluctuating from slight t severe Intermittent, severe	1 tense but brief ttacks, 2 month I tense length ( ) hr) often ith emit ing max. 2 month	Short period (50 prev lence) f handic pping balance disturbance	Complaint implying some limit tion in way of life (g occasional absence from work)
2.5	Continuous, fluctua ting from moderat to severe			Complaint with occasional period of working incapacity
3	Continuous, severe	I tense length 2 month	Longer period (50 prev lence) of handic pping balance dist rbance	Severe complaints, generally unable t ork

Audible only i quiet en ironme t

A dible i ordinarily noi y ironment but al ertible i.e not observed when ttention focused on work, et

Constantly noticed i ll ordi ary acou tic en iro ments, nd ev whe concentrat ing on work, etc

with initial severe rotat ry vertigo and n usea These types of attack are listed in the scale of grading with the borderline set at a duration of hour (Table 1 B)

Grading of movement vertigo was les precise and more in terms of its practical consequences, such a prevalence of disturbed equilibrium (T bl 1 C)

Overl pping sometimes occurred between adjacent grades on the scale in which case the grades 1.5 and 2.5 were used. If both vertiginous attacks and movement vertigo were noted in the same month—which was not uncommon—they were evaluated collectively so that only one monthly value for vertig w s obtained f r the statistical analysis (T ble 2) This

defined as in Table 1 (footnote)—could be identified on an acceptable *natural basis of comparison*

In view of evaluation with the temporal parameter it was necessary to utilize half units as well so that the scale became 6 graded (Table 1 A) Occasionally the grades were not fully adequate For example, it sometimes happened—particularly in static phases—that there was persistent tinnitus which, according to the definition, was of moderate intensity but was nevertheless so faint that it never attracted attention In such a case the symptom was graded as 1.5 *as being most adequate*

Tinnitus is a conspicuous, not infrequently dominant symptom of Menière's disease *and seems to be a highly sensitive indicator of cochlear dysfunction.* Thus, tinnitus—sometimes with a feeling of fullness—may be the only initial symptom Although tinnitus is mainly in the nature of a broad band white noise it may include whistling and ringing During bouts and exacerbations, it is most usual for tinnitus to increase or diminish, respectively parallel with the hearing loss. In the intermediate periods of stabilized hearing function such a quantitative correlation is often less prominent and may be lacking In late stages of the disease when the hearing loss is often severe in the affected ear and has ceased to fluctuate tinnitus may be experienced as of varying intensity from problematic to negligible Most patients adapt themselves acceptably to tinnitus when it has become relatively stationary and seldom feel handicapped in this stage Generally the degree of discomfort produced by tinnitus—as by sensory disturbances in general—is greatly dependent on the patient's disposition and attitude *Tense sensitive or psychoinfantile patients show low tolerance*

Vertigo

A classification was made into vertiginous attacks and movement vertigo (Table 1 B and C) By *vertiginous attack* is meant vestibular hallucination which has a sudden onset usually without any obvious precipitating cause, and does not immediately show signs of subsiding on lying still *Movement vertigo* denotes vestibular hallucination or balance disturbance which is elicited by head movement or a change in direction of the gaze Movement vertigo occurs both alone and in association with an attack.

In most attacks, even the severe ones, the spontaneous vertigo can be overcome fairly rapidly usually after a few minutes, if the patient assumes a particular position and lies still with his eyes closed. Subsequently vertigo appears only on changes in position, to which tolerance is increased successively When evaluating the *duration* of the attack, we—as the patients usually do spontaneously—have included the first postictal period with marked movement vertigo, which prevents the patient from leaving his bed or moving about without much inconvenience There is then found to be an apparently natural division into two durations of attack, which *are also related to the intensity* of vertigo Short attacks occur which cease in a few or some 10 to 15 minutes if the patient sits or lies fairly still as well as longer ones, lasting for one or several hours,

TABLE 1 *Grading of symptoms in Menière's disease according to criteria set up in present study*

A. T[illegible]	B. Vertiginous attack	C. Movement vertigo	D. General condition
0 None	None	None	No complaint
0.5 Slight, periodic			
1.0 Slight, continuous or moderate, periodic	Seldom or frequent, [illegible] transient rotatory vertigo or severe but brief [illegible] month	Unnoticeable [illegible] in slight or frequent [illegible] transient slight rotatory vertigo on head movement	Complaint without [illegible] limitation [illegible]
1.5 Continuous, fluctuating from slight to moderate			
2.0 Continuous, moderate or fluctuating from slight to severe Intermittent, severe	Intense but brief attacks, 2 month [illegible] intense, lengthy [illegible] hrs often [illegible] 2 month	Short period [illegible] prevalence of handicapping balance disturbance	Complaint implying some limitation [illegible] absence from work
2.5 Continuous, fluctuating from moderate to severe			Complaint [illegible] periods of working incapacity
3.0 Continuous, severe	Intense, lengthy, 2 month	Longer period [illegible] prevalence of handicapping balance disturbance	Severe complaints, generally unable to work

Audible only [illegible] quiet [illegible] treatment

And [illegible] ordinary [illegible] but [illegible] attention focused on work, etc.

Constantly noticed [illegible] ordinary [illegible] environments, [illegible] concentrating on work, etc.

with initial severe rotatory vertigo and nausea. These types of attack are listed in the scale of grading with the borderline set at a duration of [illegible] hour (Table 1 B).

Grading of movement vertigo was less precise and more in terms of its practical consequences, such as prevalence of disturbed equilibrium (Table 1 C).

Overlapping sometimes occurred between adjacent grades on the scale in which case the grades 1.5 and 2.5 were used. If both vertiginous attacks and movement vertigo were noted in the same month—which was not uncommon—they were evaluated collectively so that only one monthly value for vertigo was obtained for the statistical analysis (Table 2). This

3 Tiergruppe 4 Tiere nach einer Vorbehandlung mit 10 × 300 mg/kg R 94 Keine Nebenerscheinungen.

Präparation

Die mit Nembutal (4 mg/100 g Körpergewicht) narkotisierten Meerschweinchen wurden nach einer Tracheotomie in einem speziellen Kopfhalter so eingespannt, daß der Kopf frei zugänglich blieb Abtragen des äußeren Gehörganges bis zum knöchernen Teil Freilegen der Bulla mastoidea. Eröffnen der Bulla bis das runde Fenster gut erreichbar war Kontrolle des Trommelfells und der Gehörknöchelchenkette auf normale Verhältnisse Zur Ableitung der langsamen Rindenpotentiale Freilegen der contralateralen Rinde Hierbei Abtragen der knöchernen Schädeldecke und vorsichtiges Abpräparieren der Dura. Während des Experimentes sofortiges und dauerndes Wärmen der Rinde mit körperwarmem Paraffinöl Wärmen der Tiere mit einer Infrarot Lampe und Verabfolgen von Nembutal und physiologischer Kochsalzlösung je nach Bedarf

Versuchsanordnung

Die Versuchstiere wurden nach der entsprechenden Vorbehandlung in einer reflexionsfreien, elektrisch abgeschirmten Kammer (Brummeinstreuung 5 μV) einer monauralen Beschallung unterzogen. Als elektroakustischer Wandler diente ein abgeschirmter dynamischer Kleinkopfhörer (Beyer Type DT 507) dessen vorgesetzte 3 cm lange Glasrohre an den knöchernen Teil des äußeren Gehörganges fest angesetzt wurde, und der etwa 0 5 cm vor dem Trommelfell abstrahlte Bei früheren Versuchsreihen (Stange, Spreng & Keidel 1964) ist bei derselben Beschallungsart der tatsächlich auftretende Schalldruck mit einer direkt oberhalb des Trommelfells liegenden Schalldrucksonde (Brüel & Kjäer Type 4133) absolut gemessen und oscillographisch auf Verzerrungen kontrolliert worden Ein Pulsgenerator (Tektronix Type 161) zusammengeschaltet mit einem Reizgerät (RG 2 Spreng 1964) lieferten Rechteckimpulse einer konstanten Dauer von 200 μsec, aber variabler Folgefrequenz, die in dB-Stufen mit Hilfe eines Attenuators (Radiometer Type LP 7) abgeschwächt werden konnten wobei Abschwächung 0 dB stets 105 dB SPL entsprach. Durch eine Relaisschaltung wurde erreicht, daß bei Registrierung nacheinander mit einer durch die Trägheit der Relais bedingten Verzögerung zunächst der Verschluß der Registrierkamera geöffnet, dann der Strahl des Registrieroscillographen (Tektronix Type 502 und Tektronix Type 564) einmalig getriggert wurde und dann erst die Rechteckimpulse auf das Tierohr gelangten So war es möglich, daß die Registrierung stets das auf den ersten Rechteckimpuls folgende Summenaktionspotential oder langsame Rindenpotential enthält Eine ausführliche und blockschematische Darstellung dieser Versuchsanordnung findet sich in einer früheren Arbeit (Stange, Spreng & Keidel 1964) Zum Erhalt der Summenaktionspotentiale



Abb. 1. (Oscillogr mm der gleich itigen Registrie g de Adapt tion lig der langsame Rindenpot tiale des k tischen Cort x obere Spu der S mmenaktionspotenti le des N acusticu mittlere Spu) nd des k tischen R ize (tere Spur) F ist deutlich, d ß bei iner Resch ll g mit iner R i folg frequen on 5 sec die la gsamen Rindenpotenti l Ad pt tio aufw isen (A) Bei iner Besch ll g mit iner Reizfolg frequenz on 50 sec (tere pu) zeig ich die Summenaktionspotentiale des N acusticus (obere Spu) deutlig Ad pt tion

erfolgte die Ableitung am hinteren Wall des *runden Fen ters der Tiere* wobei im *Einzell ll* durch Veranderung der El ktrodenlag immer der *Ort der großten Potential mplitude* aufgesucht wurde Die Regi trierungen der *langsamen Rindenpotentiale* erf lgten durch Ableitung an d r aku ti *schen Rinde (AI)* wobei auch hier stet d r Ort der größten *Potentialamplitude* ermittelt wurde Die Potentiale wurden mit abgeschirmt n *0,2 mm Platindrahtelektroden* über einen Differenzverstärker (Tektronix *Type 122)* abgeleitet und oscillograj hisch und phot graj hisch registriert Ent prechend Registrierbei piele zeigt die Abb 1 Bei gleichzeitiger Ableitung der langsamen Rin lenpotential des k ntralateralen akustischen Cortex und der *Summenaktion* pot ntiale des N acusticus bei Besch llung mit einer R izfolgefrequenz von 5 sec ist deutlich, daß hierbei nur da langsame Rindenpotential Adaptation zeigt (Abb 1 a) Deutliche Adaptation des Summenaktionsj tentiales ist erst bei einer Reizf lgefrequenz v n 50 sec zu registrieren (Abb. 1 b) Diese Oscill gramme zeigen die beiden Teile des Adaptationszeitganges, den initial pike" di erst unad ptierte Reizantwort, als *dynamischer Wert bezeichnet*, und las Einst llen auf teady-stat spikes die daptierten Reizantworten, ls statische Werte bezeichnet Hierbei ist *nun gut zu erkennen* daß die tatischen Wert der langsamen *Rindenpotential im Mittel* erst nach 2,5 sec die der Summen ktionspotenti le *bereits im Mitt l* nach 150 200 ms erreich t werden Da bei niedrigen Reizfolgefrequenzen (v n 5/sec bis 20/sec) nur die l ngsamen Rindenpotentiale aber nicht die Summenakti n p tentiale Adaptation zeigen kann über diese Adaptationszeitgänge getrennt eine periphere und zentrale Beeinflußung des aku tischen Informationskanales mit l einer Pharmakon untersucht werden

Auswertung

Zum Aufstellen der peripheren und zentralen Adaptationsfächer nach Keidel wurde die Amplitude der ersten unadaptierten Reizantwort sowie ein Mittelwert der adaptierten Reizantworten benötigt trägt man die Amplituden der Summenaktionspotentiale, bzw der langsamen Rindenpotentiale über der Lautstärke (Abschwächung der Schallstärke in dB-Stufen) mit der jeweiligen Reizfolgefrequenz als Parameter auf Für die peripheren Adaptationsfächer wurden Reizfolgefrequenzen von 1/sec, 50/sec, 200/sec, 500/sec und 1000/sec für die zentralen Adaptationsfächer Reizfolgefrequenzen von 1/sec, 5/sec, 10/sec und 20/sec verwandt Hierbei ergeben die Amplituden der ersten, unadaptierten Potentiale die dynamische Kurve die mit steigender Folgefrequenz der Rechteckimpulse stets kleiner werdenden Mittelwerte der adaptierten Potentiale die statischen Kurven

ERGEBNISSE

Die mit dieser Methodik aufgestellten peripheren und zentralen Adaptationsfächer zeigen die Abbildungen 2 und 3 Hierbei ist in der Ordinate die Höhe der gemessenen Potentiale, in der Abszisse die Abschwächung der Schallstärke in dB und in der dritten Ordinate die steigende Dosierung des Pharmakon R 94 aufgetragen Die verschiedenen Reizfolgefrequenzen dienen als Parameter Die Fächer wurden aus den Mittelwerten der jeweils angegebenen Anzahl von Versuchstieren gewonnen, wobei bei jedem Tier durchschnittlich vier bis fünf Registrierungen des gesamten Adaptationsfächers möglich gewesen sind Anschließend wurde jeder gewonnene Mittelwert statistisch berechnet

Der Einfluß von R 94 auf *Erregung und Adaptation des Cortischen Organs* ist an Hand der *peripheren Adaptationsfächer* abhängig von der steigenden Dosierung des Pharmakon R 94 Hierbei stellen die Diagramme der Abb 2 rechts den Normalfächer in der Mitte den Fächer nach 10 × 150 mg/kg R 94 und links den Fächer nach 10 × 300 mg/kg R 94 dar Es ist sofort zu erkennen, daß die Potentialhöhe aller nicht adaptierten und adaptierten Summenaktionspotentiale des N acusticus mit steigender Dosierung von R 94 zunimmt. Hierbei ist im Vergleich zur Norm im Fächer nach 10 × 150 mg/kg die Erhöhung der dynamischen Kennlinie im Bereich von Abschwächung 0 bis −30 dB (10–20%) nicht eindeutig signifikant (1–2 σ) aber bei −40 dB (40%) signifikant (3 $\bar{\sigma}$) wobei ab −50 dB die Werte mit den Kontrollwerten übereinstimmen Die statischen Kurven im Fächer 10 × 150 mg/kg zeigen im Vergleich zur Norm bei allen Reizfolgefrequenzen bis −40 dB eine eindeutig signifikante Erhöhung (2,5–6 $\bar{\sigma}$) von 20–60% Dann liegen auch hier ab −50 dB alle statischen Werte innerhalb der Streubreite der Normwerte (1 $\bar{\sigma}$) Eine Schwellenverschiebung findet nicht statt Beim Adaptationsfächer nach 10 × 300 mg/kg zeigen die dynamischen und alle statischen Kennlinien bis −40 dB eine signifikante Erhöhung um 40–100% im Vergleich zur Norm (3–10 $\bar{\sigma}$) Hier liegen dann

[illegible]

[illegible]

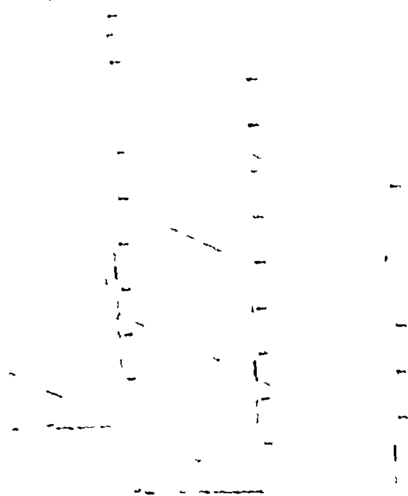
Auswertung

Zum Aufstellen der peripheren und zentralen Adaptationsfächer nach Keidel wurde die Amplitude der ersten unadaptierten Reizantwort, sowie ein Mittelwert der adaptierten Reizantworten benötigt trägt man die Amplituden der Summenaktionspotentiale, bzw der langsamen Rindenpotentiale, über der Lautstärke (Abschwachung der Schallstarke in dB-Stufen) *mit der jeweiligen Reizfolgefrequenz als* Parameter auf Für die peripheren Adaptationsfacher wurden Reizfolgefrequenzen von 1/sec, 50/sec, 200/sec, 500/sec und 1000/sec, für die zentralen Adaptationsfacher Reizfolgefrequenzen von 1/sec, 5/sec, 10/sec und 20/sec verwandt. Hierbei ergeben die Amplituden der ersten unadaptierten Potentiale die dynamische Kurve die mit steigender Folgefrequenz der Rechteckimpulse stets kleiner werdenden Mittelwerte der adaptierten Potentiale die statischen Kurven

ERGEBNISSE

Die mit dieser Methodik aufgestellten peripheren und zentralen Adaptationsfächer *zeigen die Abbildungen 2 und 3 Hierbei ist in der Ordinate* die Hohe der gemessenen Potentiale, in der Abszisse die Abschwachung der Schallstarke in dB und in der dritten Ordinate die steigende Dosierung des Pharmakon R 94 aufgetragen Die verschiedenen Reizfolgefrequenzen dienen als Parameter Die Facher wurden aus den Mittelwerten der jeweils angegebenen Anzahl von Versuchstieren gewonnen, wobei bei jedem Tier durchschnittlich vier bis fünf Registrierungen des gesamten Adaptationsfächers möglich gewesen sind Anschließend wurde jeder gewonnene Mittelwert statistisch berechnet

Der Einfluß von R 94 auf *Erregung und Adaptation des Cortischen Organs* ist an Hand der *peripheren Adaptationsfacher* abhängig von der steigenden Dosierung des Pharmakon R 94 Hierbei stellen die *Diagramme der* Abb 2 rechts den Normalfächer in der Mitte den Fächer nach 10 × 150 mg/kg R 94 und links den Fächer nach 10 × 300 mg/kg R 94 dar Es ist sofort zu erkennen daß die Potentialhöhe aller nicht adaptierten und adaptierten Summenaktionspotentiale des N acusticus mit steigender Dosierung von R 94 zunimmt Hierbei ist im Vergleich zur Norm im Fächer nach 10 × 150 mg/kg die Erhohung der dynamischen Kennlinie im Bereich von Abschwächung 0 bis −30 dB (10–20 %) nicht eindeutig signifikant (1–2 σ) aber bei −40 dB (40 %) signifikant (3 σ) wobei ab −50 dB die Werte mit den Kontrollwerten übereinstimmen Die statischen Kurven im Fächer 10 × 150 mg/kg zeigen im Vergleich zur Norm bei allen Reizfolgefrequenzen *bis −40 dB eine eindeutig signifikante* Erhohung (2,5–6 σ) von 20–60 % Dann liegen auch hier ab −50 dB alle statischen Werte innerhalb der Streubreite der Normwerte (1 σ) Eine Schwellenverschiebung findet nicht statt Beim Adaptations*fächer nach 10 × 300 mg/kg* zeigen die dynamischen und alle statischen Kennlinien bis −40 dB eine signifikante Erhöhung um 40–100 % im Vergleich zur Norm (3–10 σ) Hier liegen dann



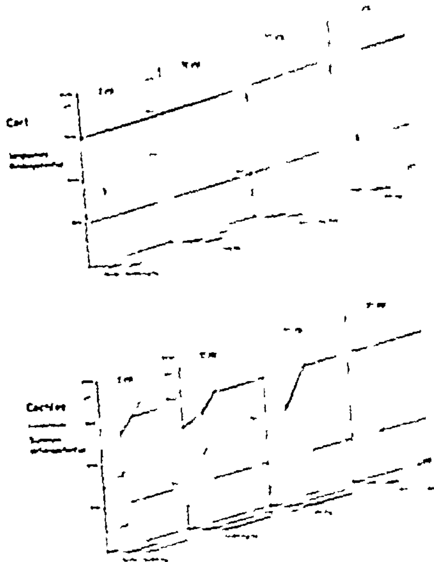
Auswertung

Zum Aufstellen der peripheren und zentralen Adaptationsfächer nach Keidel wurde die Amplitude der ersten, unadaptierten Reizantwort, sowie ein Mittelwert der adaptierten Reizantworten benötigt. trägt man die Amplituden der Summenaktionspotentiale bzw der langsamen Rindenpotentiale, über der Lautstärke (Abschwächung der Schallstärke in dB-Stufen) mit der jeweiligen Reizfolgefrequenz als Parameter auf Für die peripheren Adaptationsfächer wurden Reizfolgefrequenzen von 1/sec, 50/sec, 200/sec 500/sec und 1000/sec, für die zentralen Adaptationsfächer Reizfolgefrequenzen von 1/sec, 5/sec, 10/sec und 20/sec verwandt Hierbei ergeben die Amplituden der ersten, unadaptierten Potentiale die dynamische Kurve, die mit steigender Folgefrequenz der Rechteckimpulse stets kleiner werdenden Mittelwerte der adaptierten Potentiale die statischen Kurven

ERGEBNISSE

Die mit dieser Methodik aufgestellten peripheren und zentralen Adaptationsfächer zeigen die Abbildungen 2 und 3 Hierbei ist in der Ordinate die Höhe der *gemessenen Potentiale*, in der *Abszisse* die *Abschwächung* der Schallstärke in dB und in der dritten Ordinate die steigende Dosierung des Pharmakon R 94 aufgetragen Die verschiedenen Reizfolgefrequenzen dienen als Parameter Die Fächer wurden aus den Mittelwerten der jeweils angegebenen Anzahl von Versuchstieren gewonnen, wobei bei jedem Tier durchschnittlich vier bis fünf Registrierungen des gesamten Adaptationsfachers möglich gewesen sind Anschließend wurde jeder gewonnene Mittelwert statistisch berechnet.

Der Einfluß von R 94 auf *Erregung und Adaptation des Cortischen Organs* ist an Hand der *peripheren Adaptationsfächer* abhängig von der steigenden Dosierung des Pharmakon R 94 Hierbei stellen die Diagramme der Abb 2 rechts den Normalfacher in der Mitte den Fächer nach 10 × 150 mg/kg R 94 und links den Fächer nach 10 × 300 mg/kg R 94 dar Es ist sofort zu erkennen daß die Potentialhöhe aller nicht adaptierten und adaptierten Summenaktionspotentiale des N acusticus mit steigender Dosierung von R 94 zunimmt Hierbei ist im Vergleich zur Norm im Fächer nach 10 × 150 mg/kg die Erhöhung der dynamischen Kennlinie im Bereich von Abschwächung 0 bis −30 dB (10–20%) nicht eindeutig signifikant (1–2 σ) aber bei −40 dB (40%) signifikant (3 σ) wobei ab −50 dB die Werte mit den Kontrollwerten übereinstimmen Die statischen Kurven im Facher 10 × 150 mg/kg zeigen im Vergleich zur Norm bei allen Reizfolgefrequenzen bis −40 dB eine eindeutig signifikante Erhöhung (2,5–6 σ) von 20–60% Dann liegen auch hier ab −50 dB alle statischen Werte innerhalb der Streubreite der Normwerte (1 σ) Eine Schwellenverschiebung findet nicht statt Beim Adaptationsfächer *nach 10 × 300 mg/kg* zeigen die dynamischen und alle statischen Kennlinien bis −40 dB eine signifikante Erhöhung um 40–100% im Vergleich zur Norm (3–10 σ) *Hier liegen dann*



10 × 300 mg/kg R 94
19 Registrierungen
4 Tiere

10 × 150 mg/kg R 94
18 Registrierungen
4 Tiere

Kontrolltiere
23 Registrierungen
5 Tier

Abb. 3 Adaptationsfächer der langsamen Rindenpotentiale des akustischen Cortex. Ordinate Höhe der gemessenen Potentiale Abszisse: Abschwächung der Schallstärke in dB wobei Abschwächung 0 dB = 105 dB SPL entspricht Dritte Ordinate Steigende Dosierung von R 94 Parameter sind die verschiedenen Reizfolgefrequenzen 1/sec ——— 5/sec ---- 10/sec – – – 20/sec Ein Längsbalken bedeutet 1 σ

alle Werte ab –50 dB ebenfalls im Bereich der Norm (1–1,5 σ) und es *zeigt sich ebenfalls keine Schwellenverschiebung*

Beim Vergleich des Fächers 10 × 150 mg/kg R 94 mit dem Fächer 10 × 300 mg/kg R 94 ergibt sich für den letzteren Fächer eine signifikante Erhöhung (3–6 σ) aller dynamischen und statischen Werte bis –40 dB (bei 1/sec bis –30 dB) von 30–70%. Somit sind bis zu einer Schallstärke von Abschwächung 0 dB bis –40 dB alle drei peripheren Adaptationsfächer in Abhängigkeit von der Dosis des R 94 und zwar im Sinne einer Erhöhung *aller dynamischen und statischen Werte der Summenaktionspotentiale des* N acusticus, signifikant unterschiedlich.

Ein völlig entgegengesetztes Verhalten zeigen die *zentralen Adaptationsfächer* bei Registrierung der *langsamen Rindenpotentiale* des *akustischen Cortex* unter dem Einfluß dieser steigenden Dosierung von R 94 (Abb. 3) Hier findet sich beim Fächer mit 10 × 150 mg/kg R 94 eine signifikante Minderung (3–4 σ) aller adaptierten und nicht adaptierten Potentiale von *40–100%. Außerdem besteht hier* eine Schwellenverschiebung im Mittel von 22 dB. Eine geringere Schädigung weisen die zentralen akustischen Biopotentiale bei der höchsten Dosierung (10 × 300 mg/kg R 94) auf. Die *dynamische Kennlinie dieses Fächers ist im Vergleich zur Norm* zwar noch signifikant (2–3 σ) geschädigt, weist aber im Bereich von Abschwächung 0 dB bis *–40 dB im Vergleich zur dynamischen Kennlinie des Fächers* mit 10 × 150 mg/kg R 94 um 10–25% höhere Werte (2–3 σ) auf. Bei der sta

[illegible] sonders deutlich.

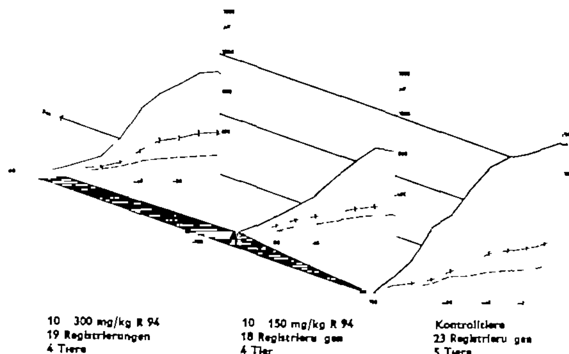


Abb. 3 Adaptationsfächer d r langsamen Rindenpotentiale des kustisch n Cortex. Ordinate Höhe der gemessenen Potentiale. Abszisse Abschwächung d r Schallstärke in dB, wobei Abschwächung 0 dB = 105 dB SPL ntspricht Dritte Ordinate Steig nde Dosierung von R 94 Parameter sind di v rschiedenen Reizfolgefrequenzen 1/sec —— 5/sec ---- 10/sec - - - 20/sec Ein Längsbalk n bedeutet 1 σ

alle Werte ab −60 dB ebenfalls im Bereich der Norm (1–1 5 σ) und es zeigt sich ebenfalls *keine Schwellenverschiebung*

Beim Vergleich des Fachers 10 × 150 mg/kg R 94 mit dem Fächer 10 × 300 mg/kg R 94 ergibt sich für den letzteren Facher eine signifikante Er hohung (3–6 σ) aller dynamischen und statischen Werte bis −40 dB (bei 1/sec bis −30 dB) von 30–70% Somit sind bis zu einer Schallstärke von Abschwächung 0 dB bis −40 dB alle drei peripheren Adaptationsfächer in Abhängigkeit von der Dosis des R 94 und zwar im Sinne einer Erhöhung aller dynamischen und statischen Werte der Summenaktionspotentiale des N acusticus, signifikant unterschiedlich

Ein völlig entgegengesetztes Verhalten zeigen die *entralen Adaptations facher* bei Registrierung der *langsamen Rindenpotentiale* des *akustischen Cortex* unter dem Einfluß dieser steigenden Dosierung von R 94 (Abb. 3) Hier findet sich beim Fächer mit 10 × 150 mg/kg R 94 eine signifikante Minderung (3–4 σ) aller adaptierten und nicht adaptierten Potentiale von 40–100% Außerdem besteht hier eine Schwellenverschiebung im Mittel von 22 dB Eine geringere Schädigung weisen die zentralen akustischen Biopotentiale bei der höchsten Dosierung (10 × 300 mg/kg R 94) auf Die dynamische Kennlinie dieses Fächers ist im Vergleich zur Norm zwar noch signifikant (2–3 σ) geschadigt weist aber im Bereich von Abschwächung 0 dB bis −40 dB im Vergleich zur dynamischen Kennlinie des Fächers mit 10 × 150 mg/kg R 94 um 10–25% hohere Werte (2–3 σ) auf Bei der sta

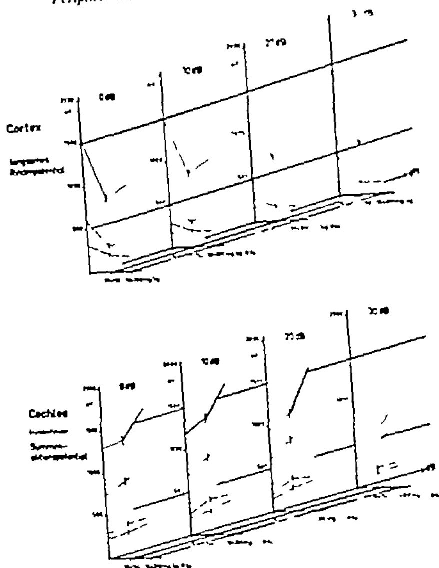


Abb. 4 Übersicht über die Versuchsergebni se der zentralen (oberes Diagramm) nd peripheren (nteres Diagramm) Ableitungen nter dem Ei fluß steigender Dosierung on R 91 Ordinate Höhe der gemessene Potential Abs i se St igende Dosiern g on R 91 Dritt Ordinat : Absch äch ng der Schallstä ke 1 dB. P meter ind die er schiedenen Reizfolgefrequenz (Abb. 2 nd 3 Ein Längsbalken bedeutet 1 Z. Die gegensätzliche pathophy iologische Reaktion der Peripherie nd der Rinde des ak ti schen I formationskanal ter der Wirku g on nu einem Pharmakon wird hier be sonders deutlich.

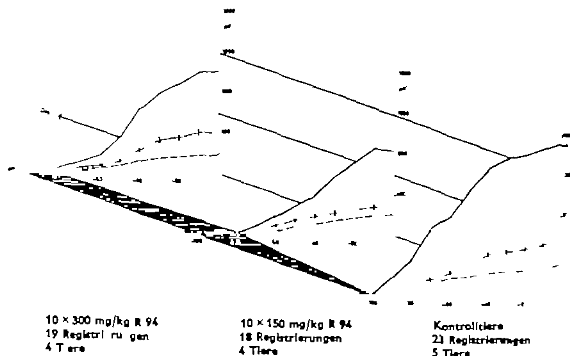


Abb. 3. Adaptationsfächer der langsamen Rindenpotentiale des akustischen Cortex. Ordinate: Höhe der *gemessenen Potentiale. Abszisse: Abschwächung der Schallstärke in* dB, wobei Abschwächung 0 dB = 105 dB SPL entspricht. Dritte Ordinate: Steigende Dosierung von R 94. Parameter sind die verschiedenen Reizfolgefrequenzen: 1/sec ——— 5/sec ---- 10/sec – – – 20/sec. Ein Längsbalken bedeutet 1 $\bar{\sigma}$.

alle Werte ab –50 dB ebenfalls im Bereich der Norm (1–1,5 $\bar{\sigma}$) und es zeigt sich ebenfalls keine Schwellenverschiebung.

Beim Vergleich des Fächers 10 × 150 mg/kg R 94 mit dem Fächer 10 × 300 mg/kg R 94 ergibt sich für den letzteren Fächer eine signifikante Erhöhung (3–6 $\bar{\sigma}$) aller dynamischen und statischen Werte bis –40 dB (bei 1/sec bis –30 dB) von 30–70 %. Somit sind bis zu einer Schallstärke von Abschwächung 0 dB bis –40 dB alle drei peripheren Adaptationsfächer in Abhängigkeit von der Dosis des R 94, und zwar im Sinne einer Erhöhung aller dynamischen und statischen Werte der Summenaktionspotentiale des N. acusticus, signifikant unterschiedlich.

Ein völlig entgegengesetztes Verhalten zeigen die *zentralen Adaptationsfächer* bei Registrierung der *langsamen Rindenpotentiale* des *akustischen Cortex* unter dem Einfluß dieser steigenden Dosierung von R 94 (Abb. 3). *Hier findet sich beim Fächer mit 10 × 150 mg/kg R 94 eine signifikante* Minderung (3–4 $\bar{\sigma}$) aller adaptierten und nicht adaptierten Potentiale von 40–100 %. Außerdem besteht hier eine Schwellenverschiebung im Mittel von 22 dB. Eine geringere Schädigung weisen die zentralen akustischen Biopotentiale bei der höchsten Dosierung (10 × 300 mg/kg R 94) auf. Die dynamische Kennlinie dieses Fächers ist im Vergleich zur Norm zwar noch signifikant (2–3 $\bar{\sigma}$) geschädigt, weist aber im Bereich von Abschwächung 0 dB bis –40 dB im Vergleich zur dynamischen Kennlinie des Fächers mit 10 × 150 mg/kg R 94 um 10–25 % höhere Werte (2–3 $\bar{\sigma}$) auf. Bei der sta

chungen deutlich, daß das Pharmakon R 91 nur die inneren Haarzellen des Cortischen Organ beeinflußt.

Diese Untersuchungsergebnisse sollen deshalb dahingehend gedeutet werden, daß es sich bei dem Einfluß des Pharmakon R 91 auf das akustische Sinnessystem um eine echte gegensätzliche pathophysiologische Reaktion des Cortischen Organs einerseits, zentraler Hörbahnabschnitte andererseits handelt, da das Maximum des Einflusses peripher und zentral nicht bei derselben Dosierung des R 91 liegt, und peripher nur die inneren Haarzellen betroffen sind. Somit scheint die Erhöhung der peripheren Potentiale hier nicht sekundär etwa durch eine zentrale akustische Schädigung hervorgerufen zu sein, sondern primär durch eine Beeinflußung des Sinneszellstoffwechsels durch das Pharmakon. Dieser Gedankengang, daß durch eine isolierte Schädigung zentraler akustischer Bahnen eine signifikant Erhöhung der Summenaktionspotentiale eintritt ist inzwischen elektrophysiologisch und morphologisch experimentell gesichert (Stange 1966, Stange Beck & Holz, Zöllner & Stange 1966 f.). Diese unterschiedliche entgegengesetzte Beeinflussung von Peripherie und Rinde des akustischen System durch *nur ein Pharmakon* kann als ein *weiterer Beweis* für die Existenz einer jeweils eigenen „peripheren Kurzzeit-Adaptation" und einer „zentralen Langzeit-Adaptation" (Keidel) angesehen werden.

SUMMARY

In previous experiments dynamic and steady-state values of the time course of adaptation were obtained for cochlea-round window (compound action potential) and Cortex AI (slow evoked potential) to acoustic stimuli (click of variable intensity and repetition rate) of three groups of guinea pigs (1) control animals, (2) after 10–150 mg/kg R 91 (3) after 10–300 mg/kg R 91 a new antithyroid drug (N-dea ea sulfonyl-N-isopropyl urea). Plotting the initial spike amplitudes and the steady state amplitudes, the latter with repetition rate of click series as parameter, gain of sound pressure level received the time course of adaptation (according to Keidel).

R 91 effected in dependence of the dose an increase of the dynamic and steady-state values of the compound action potential (only inner hair cells) but a decrease of the dynamic and steady-state values of the slow evoked potentials. The doses of 10–150 mg/kg R 91 resulted in the maximum of the suppression of the cortical time course of adaptation, but the dose of 10–300 mg/kg R 91 effected the maximum of the augmentation of the peripheral time course of adaptation. These measurements resulted in a further proof of the existence of the "peripheral short-time-adaptation" and of the cortical long time-adaptation used in different manner by one pharmakon only.

LITERATUR

Beck, Chr., 1961: Histologie des Ohres. In: *Handbuch d. Hals- Nasen- und Ohrenheilkunde* Hrsg. J. Berendes, R. Link, F. Zöllner Bd. III T. II 1 S. 77 Stuttgart Thieme 1961.

tischen Kennlinie von 5/sec beim Fächer 10 × 300 *mg/kg* R 94 ist im Bereich von Abschwachung 0 dB bis −30 dB ebenfalls eine Erhöung der Potentiale um 20–25 % im Vergleich zum Facher *mit 10 × 150 mg/kg* R 94 zu verzeichnen, (2 σ) während ab −40 dB die Schädigung der Potentiale bei 10 × 150 mg/kg und bei 10 × 300 *mg/kg* R 94 *gleich sind Alle Werte der* statischen Kennlinien von 10/sec und 20/sec weisen bei 10 × 150 mg/kg und bei 10 × 300 mg/kg R 94 *im Grade ihrer Schädigung keine signifikanten* Unterschiede auf (0–1 σ) Somit ist die Schadigung der dynamischen und eines Teils der *statischen Werte der langsamen Rindenpotentiale* des akustischen Cortex bei einer Dosierung von 10 × 150 mg/kg R 94 stärker als bei einer Dosierung von *10 × 300 mg/kg R 94 wenn auch dieser Befund nicht* eindeutig signifikant ist (2 σ) Außerdem beträgt bei einer Dosierung von *10 × 300 mg/kg R 94 die Schwellenverschiebung im Mittel nur 15 dB*

BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

Diese Ergebnisse zeigen eine jeweils unterschiedliche Beeinflussung des Cortischen Organs und der akustischen Rinde durch das Pharmakon R 94 Einen Überblick über alle Versuchsergebnisse gibt die Abbildung 4 in der alle Meßergebnisse fur den Bereich der Abschwächungen 0 dB bis −30 dB im oberen Diagramm für den akustischen Cortex, im unteren Diagramm für die Cochlea eingetragen sind

Wenn auch eine Minderung der zentralen Schädigung die bei 10 × 150 mg/kg R 94 eintritt nach höchster Dosierung R 94 (10 × 300 mg/kg) nicht eindeutig signifikant (nur 2 σ) zu sein scheint so kann doch von einer gewissen Erholung, vor allem für den dynamischen Bereich gesprochen werden, wofür auch die dabei auftretende Verbesserung der Hörschwelle im Mittel um 7 dB spricht Die audiologisch am Menschen festgestellten intermittierenden Horstörungen (De Sa & Bhargawa 1966) sind somit sicher zentralen Ursprungs, wobei an Hand dieser Untersuchungen am Tier nicht gesagt werden kann, an welcher Stelle der zentralen akustischen Bahnen morphologisch diese Schädigung durch R 94 eingetreten ist Leider reichte hier die zur Verfügung gestellte Menge des R 94 fur genaue ergänzende histologische Untersuchungen wie sie bei isolierter zentraler akustischer Schädigung durch Neomycin sowie der Aufhebung dieses Schadens durch Ozothin möglich gewesen sind (Stange Beck & Holz, noch nicht veröffentlicht Zollner & Stange 1966/67) nicht aus. Die eindeutig signifikante Erhöhung aller dynamischen und statischen Werte der Summenaktionspotentiale hat im Gegensatz dazu ihr Maximum auch bei der hochsten Dosierung des R 94 Betrachtet man hierbei den peripheren Adaptationsfächer als Addition der Integrale von zwei Verteilungskurven der beiden Sinneszellpopulationen im Cortischen Organ eine Vorstellung die elektrophysiologisch und morphologisch gesichert erscheint (Stange Spreng & Keidel 1964 Stange Holz, Terayama & Beck 1966) so wird an Hand dieser Untersu

Acta oto-laryngologica 63, 377–3[illegible] (1967)

CLINICAL AND HISTOPATHOLOGICAL INVESTIGATIONS OF THE RESULTS OF LARYNGECTOMY MODIFIED BY POLYESTER COATING OF THE OESOPHAGEAL WALL

A. Radzimiński and S. Szendzikowski

Łódź, Poland

From the Department of Otolaryngology (Head: Prof. A. Radzimiński) and the Department of Pathology (Head: Prof. A. [illegible]) Medical Academy, Łódź

Results of the control examinations of patients after laryngectomy have been summarised. The examinations were performed within the period of 1–3 years after total laryngectomy with the alloplastic reinforcement of the oesophagus wall by implanted polyester net. Clinical survey was completed in 15 cases. Five patients died. Two of them were subjected to the post-mortem examination with routine microscopical survey of the net and surrounding tissues. Conclusions were drawn concerning the resistance of the plastic material, the mode of incorporation of the net and the reaction of human tissues against the terilal yarn.

The preliminary report on total laryngectomy and *reinforcement of the* oesophagus by an implanted polyester net was published recently in this journal (Radzimiński, 1964). Long-term results of the above surgical procedure are summarised in the present study.

Knitted nets produced from terilal (also known as dacron, terylene, lanon, etc.) were employed.

Clinical Investigations

From the 20 cases operated upon, five persons have not survived the period of one year following the operation. They died mainly as a result of the subsequent growth of the cancer. The remaining 15 patients, when subjected to the control examinations, did not report any serious complaints. They were able to swallow liquids and solid food in a normal way. In the postoperative area the scar was smooth. There was no apparent thickening or swelling of the skin or within the underlying tissues. No fistulae were encountered.

X-ray therapy previous to laryngectomy does not favour the postoperative wound healing. In such a case the process of healing is usually delayed, owing to secondary changes of the irradiated skin, oesophageal wall and

— 1964: Biochemie des Ohres. In *Handbuch der Hals- Nasen und Ohrenheilkunde* Hrsg J Berendes, R Link, F Zöllner Bd. III Teil 1 S. 115 Stuttgart Thieme 1964
Davis, H 1961: Peripheral coding of auditory information In: *Sensory communication*, Ed. W A. Rosenblith New York: Wiley 1961
De Sa, J V und Bhargawa, K B 1967 A study of experimental deafness in human volunteers with a new antidiabetic drug R 94 *Acta Otolaryng* (Stockh.) (im Druck)
Hawkins, J E., jr., 1964: Hearing *Ann Rev Physiol* 26 453
Keidel, W D 1961 Rankes Adaptationstheorie *Z Biol* 112 411
— 1964 Physiologie des Innenohres. In: *Handbuch der Hals Nasen und Ohrenheilkunde* Hrsg J Berendes, R Link und F Zöllner Bd. III Teil 1 S 235 Stuttgart Thieme 1964
— 1966 Anatomie und Elektrophysiologie der zentralen akustischen Bahnen. In: *Handbuch der Hals Nasen- und Ohrenheilkunde* Hrsg J Berendes, R Link und F Zöllner Bd III Teil 3 Stuttgart Thieme 1966.
— 1965 Neuere Ergebnisse der Physiologie des Hörens. *Arch Ohr Nas. Kehlkopfheilk* 185 548
Keidel, W D Keidel, U O Kiang, N Y S und Frishkopf L., 1958: Time course of adaptation of evoked responses from the cats somesthetic and auditory systems *Mass. Inst techn. R.L.E.* Quart Prog Rep.
Keidel, W D Keidel, U O und Wigand, M 1961: Adaptati n, loss or gain f sensory information. In *Sensory communic tion* Ed W A Rosenblith. New York Wiley 1961
Ranke, O F und Lullies, H 1953: Gehör Stimme Sprache In *Lehrbuch de Physiologie* Hrsg W Trendelenburg und E. Schütz. Berlin, Göttingen, H idelberg Springer
Spreng, M 1964: Ein kleines transisto isiertes Rechteckimpuls Rei gerät *Z Biol* 114 18
Spreng, M und Keidel, W D 1964 Adaptation Nicht mechanische Eigenschaften des Innen hres. *Pflügers Arch. Ges Physiol* 279 R11
Stange, G 1966 Adaptation — ein Kriterium zur Funktion des akustisch n Sinnessystems. Vortr 37 *Jahresvers* Ges. Dtsch Hals- Nasen n. Ohrenärzte v 22.-26 Mai 1966 in Saarbrücken. *Arch. Ohr Nas Kehlkopfheilk.*, 187 605
Stange, G Holz, E., Terayama, Y und Beck, Chr., 1966 Korrelation morphologischer bioch mischer und elektrophysiologischer Untersuchungserg bnisse des akustischen Systems. *Arch Ohr Nas Kehlkopfheilk* 186 229
Stange, G Kaufmann, F Spreng, M und Theissing, J 1962: Influence of kanamycin and Streptomycinsulfate to peripheral and cortical tim course of adaptation to auditory stimuli in the cat XXII Int. Congr Physiol Science, Leiden, 1962. *Excerpt Med* Int Congr Ser 48 1249
Stange, G Spreng, M und Keidel, U O 1964: Die Wirkung von Strept mycinsulfat auf Erregung und Adaptation der Haarz ll n des Cortisch n Org ns. *Pflügers Arch. Ges. Physiol* 279 99
Theissing, J und Keidel, U O 1962 Zur Beeinflussung des Statoacusticus-Systems durch basische Antibiotika *Ar-n imittel F rsch* 12 543
Tonse, U Ananthanarayanan K G Mhasalkar, M Y Shah, M H und Deliwala, C V 1962 Hypoglyca mi a tivity f N benzene-sulf nyl N iso-propylurea and N Benzene sulphonyl N n-butylurea in xperimental animals. *Natur* 193 891
Zöllner, F und Stange, G 1966/67 Augmentation f the compou d cti n pot ntials of th acoustic n rve by isolated damag of central audit ry pathway VIII Congr Int Audiol Mexico-City 1966 *Int Audi l* (Amst rd m) 1967 (im Druck)

Universitätsklinik für Hals Nasen und Ohrenkrank Killianstr
78 Freiburg/Br., Deut chland

Eingegangen am 1 August 1966

Acta oto-laryngologica 63, 377–383 (1967)

CLINICAL AND HISTOPATHOLOGICAL INVESTIGATIONS OF THE RESULTS OF LARYNGECTOMY MODIFIED BY POLYESTER COATING OF THE OESOPHAGEAL WALL

A. Radzimiński and S. Szendzikowski
Łódź, Poland

From the Department of Otolaryngology (Head: Prof. A. Radzimiński) and the Department of Pathology (Head: Prof. A. Prus-Węgiński) Medical Academy, Łódź

Results of the control examinations of patients after laryngectomy have been summarised. The examinations were performed within the period of 1–2 years after total laryngectomy with the alloplastic reinforcement of the oesophagus wall by implanted polyester net. Clinical survey was completed in 15 cases. Five patients died. Two of them were subjected to the post-mortem examination with routine microscopical assay of the net and surrounding tissues. Conclusions were drawn concerning the resistance of the plastic material, the mode of incorporation of the nets and the reaction of human tissues against the terilal yarn.

The preliminary report on total laryngectomy and reinforcement of the oesophagus by an implanted polyester net was published recently in this journal (Radzimiński, 1964). Long-term results of the above surgical procedure are summarised in the present study.

Knitted nets produced from *terilal* (also known as dacron, terylene, lanon, etc.) were employed.

Clinical Investigations

From the 20 cases operated upon, five persons have not survived the period of one year following the operation. They died mainly as a result of the subsequent growth of the cancer. The remaining 15 patients, when subjected to the control examinations, did not report any serious complaints. They were able to swallow liquids and solid food in a normal way. In the postoperative area the scar was smooth. There was no apparent thickening or swelling of the skin or within the underlying tissues. No fistulae were encountered.

X-ray therapy previous to laryngectomy does not favour the postoperative wound healing. In such a case the process of healing is usually delayed owing to secondary changes of the irradiated skin, oesophageal wall and

— 1964 Biochemie des Ohres In *Handbuch der Hals- Nasen- und Ohrenh ilkunde* Hrsg J Berendes, R Link, F Zöllner Bd III, Teil 1 S. 115 Stuttgart: Thieme 1964
Davis, H 1961: Peripheral coding of auditory information. In *Sensory communicati n*, Ed W A Rosenblith, New York Wiley 1961
De Sa, J V und Bhargawa K B 1967: A study of experimental deafness in human volunteers with a new antidiabetic drug R 94 *Acta Otolaryng* (Stockh.) (im Druck)
Hawkins, J E., jr., 1964: Hearing *Ann. Rev Physiol* *26* 453
Keidel, W D 1961 Rankes Adaptationstheorie *Z Biol.*, *112* 411
— 1964 Physiologie des Innenohres In *Handbuch der Hals- Nasen- und Ohrenheil kunde* Hrsg J Berendes, R Link und F Zöllner Bd. III Teil 1 S 235 Stuttgart: Thieme 1964
— 1966 Anatomie und El ktrophysiologie der zentralen akustischen Bahnen. In: *Handbuch d r Hals Nasen- und Ohrenheilkunde* Hrsg J Berendes, R Link und F Zöllner Bd. III Teil 3 Stuttgart: Thieme 1966
— 1965: N uere Erg bnisse der Physiologie des Hörens. *Arch Ohr Nas Kehlkopfheilk* *185* 548.
Keidel, W D Keidel, U O Kiang, N Y S und Frishkopf L., 1958 Time course of adaptation of evoked responses from the cats somethetic and auditory systems. *Mass. Inst techn R.L.E* Quart Prog Rep.
Keidel, W D Keidel, U O und Wigand, M 1961 Adaptation, loss r gain f sensory information In *Sensory communicati n* Ed. W A. Rosenblith. New Y rk Wiley 1961
Ranke, O F und Lullies, H 1953 G hör Stimme, Sprache In *Lehrbuch der Physiologie* Hrsg W Trendel nburg und E. Schütz. Berlin, Göttingen, Heidelberg Springer
Spreng, M 1964: Ein kleines transistorisiertes Rechteckimpuls-Reizgerät *Z Biol* *114* 16
Spreng, M und Keidel, W D 1964: Adaptation Nicht mechanische Eigenschaften des Innenohres. *Pflügers Arch Ges Phy iol* *279* R11
Stange, G 1966: Adaptation — ein Kriterium zur Funktion des akustischen Sinnessyst ms Vortr 37 Jahresv rs Ges. Dtsch Hals- Nasen u Ohrenärzte v 22.–26 M i 1966 in Sa rbrücken. *Arch. Ohr Nas Kehlkopfheilk* *187* 605
Stange, G Holz, E., Terayama, Y und Beck, Chl., 1966: Korrelation morphologischer biochemischer und elektrophysiologischer Untersuchungsergebnisse des akustischen Sy tems. *Arch Ohr Nas Kehlk pfheilk* *186* 229
St nge, G Kaufmann, F Spreng, M und Theissing, J 1962: Influence of Kanamycin and Streptomycin ulfate to peripheral and cortical tim c urs of ad ptati n t audit ry stimuli in the cat. XXII Int. Congr Physi L Science Leiden, 1962. *Excerpta Med* Int Congr Ser *48* 1249
St nge, G Spreng, M und Keidel, U O 1964 Die Wirkung von Streptomy insulfat auf Erregung und Adaptation der Haarzellen des Cortischen Organs. *Pflüg rs Arch. Ges Physiol* *279* 99
Theissing, J und Keidel, U O 1962 Zur Beeinflussung des Statoacusticus-Syst ms durch basisch Antibiotika. *Ar neimitt l Forsch* *12* 543
Tonse, U Ananthanarayanan, K G Mhasalkar, M Y Sh h, M H und Deliwala, C V 1962 Hypoglycaemic cti ity of N ben ne-sulf nyl N iso-propylurea and N Benzenesulphonyl N n-butylurea in experimental animals *N tur* *193* 891
Zöllner, F und Stange, G 1966/67: Augmentati n of the compound actio potential of the acoustic nerve by isolated damage f central auditory pathw y VIII Co gr Int Audiol Mexico-City 1966 *Int Aud ol* (Am terdam) 1967 (im Druck)

Universitätsklinik für Hals-, Na n und Ohrenkrank Klini nst
78 Freiburg/Br Deutschland

Eingegang n am 1 August 1966

wound. The peripheral parts of the terital net are already incorporated and tightly bound to the surrounding tissues In the central part, the interstices of the net contain exudate but when approaching nearer to the edges they are also filled by poorly vascularised granulation tissue (Fig 1) with multifocal inflammatory infiltration consisting mainly of the neutrophile granulocytes. Although giant polynuclear cells already exist around the single fibres separated from the yarn and imbedded in the granulation tissue (Fig. 1) no giant cells are present in the vicinity of such fibres when they are surrounded by sole exudate (Fig. 2)

In the most peripheral parts of the net granulation tissue rich in capillaries has grown into the meshes and underwent partially the fibrous transformation. It has produced band like fibrous capsules on the surface of the separate bundles of the terital yarn (Figs. 3–4) In the absence of such a capsule numerous giant cells are usually present. Also the granulation tissue distant from the bundles underwent partial fibrosis but here neither fibrous bands, nor giant cells have been formed (Fig 5)

Within the threads of the yarn i.e within the spaces between the terital fibres, mononuclear cells are present. They represent mainly various stages of the fibroblastic development. Other microscopical features evidence an advanced process of fibrillogenesis.

Case 2 A. D aged 61 survived 360 days (ca 12 months) after the operation The patient died as a result of cancer recurrence with extensive neoplasmatic infiltration of the soft tissues deep in the neck (Fig. 6) Owing to the same reasons fistula in the anterior part of the oesophageal wall has developed. Some of the surgical stitches fixing the net became detached Subsequently the upper part of the net was dislocated into the lumen of the fistula. The middle part still not incorporated, is now situated within the sinusoidal space, lined partially by the paraepidermoidal epithelium (Figs. 7–8) The space communicates with the lumen of the fistula.

The lower part of the net became satisfactorily incorporated Separate bundles of the yarn lay within the compact fibrous scar (Fig. 9) Band like capsules formed by this tissue have surrounded circularly the terital threads. The capsules often contain focal accumulations of mononuclear cells. On the surface of these threads and fibres which have not been covered by fibrous capsules giant polynuclear cells consistently occur (Fig. 10)

DISCUSSION

Microscopical observations in the above-mentioned cases confirm the data from experimental investigations on terital implanted into human and animal tissues (Jasiński *et al.*, 1963 Szendzikowski & Szenle, 1964) In the patients after laryngectomy the conditions of healing and implant's incorporation are less favourable than the related conditions after ex

muscles After the operation necrosis of the skin and muscles often develops leading frequently to the formation of *large oesophageal fistulae*

In addition to the above 20 cases laryngectomy with alloplastic reinforcement of the oesophagus was performed in 8 patients subjected previously to X ray cancer therapy In five of these cases the surgical wound has totally healed within 10 postoperative days In another 2 patients necrosis of the skin and muscles developed and necessitated the surgical excision of the necrotic tissues After all these events the polyester net became denuded In spite of the unfavourable conditions of healing the peripheral parts of the implants were already satisfactorily incorporated. Later the granulation tissue growing from the vicinity of the implant s edges gradually covered the surface of the nets A further course of healing and scar formation were normal

In the last patient from this group extensive tissue necrosis and local *suppuration of the postoperative area* caused *total sequestration of the* implant and resulted in the ultimate development of the large oesophageal fistula

Previous experience of the author (Radzimiński 1964) and comparison of the fate of the above 3 cases justify the statement that in patients who had had X ray therapy (and it was particularly clear in two of them) application of the polyester coating prevented serious postoperative complications with the eventual persisting defects of the skin and of the oesophageal wall By the same token it has excluded the necessity of a prolonged postlaryngectomic treatment and saved the patients the suffering of further multistage plastic operations

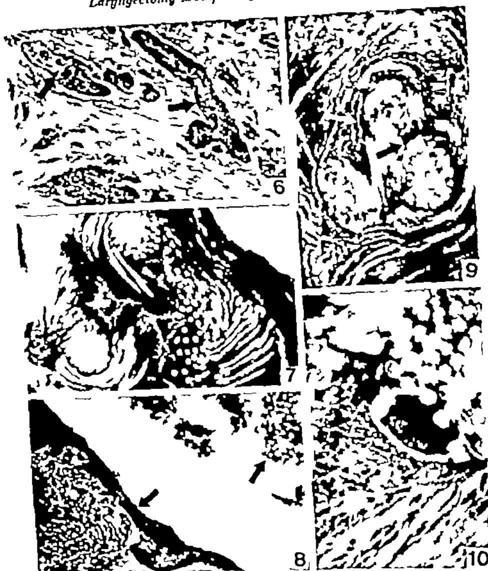
The peripheral portions of the surgical nets may become quickly and easily incorporated even in the presence of such lesions as muscle and skin necrosis It is thus evident that application of *knitted polyester net* after laryngectomy provides conditions favourable to the closing of tissue *defects as well as to the complete healing of the surgical wound*

Microscopical Examination

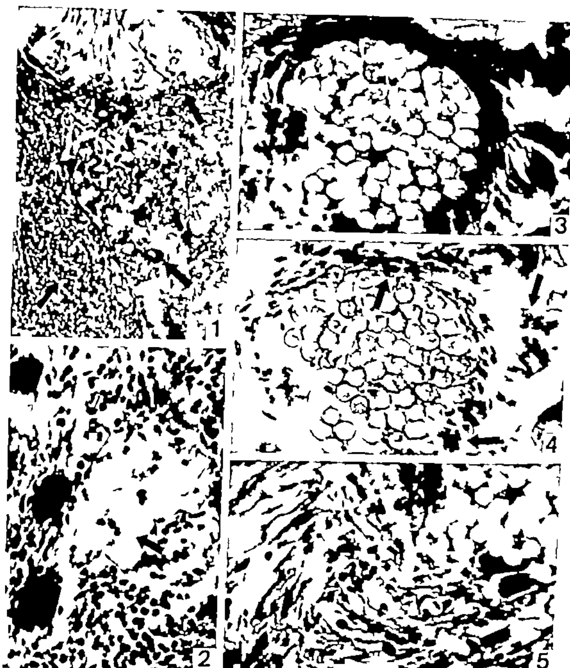
In two of the deceased patients routine post mortem examination and microscopical assay of the postoperative area were performed Sections of the implants together with the surrounding tissues were fixed in 10 per cent formaline embedded in celloidine and paraffin (according to *Peterfi*) and stained with routine haemalum and eosin stain

Case 1 W S male aged 64 *The patient s general condition* was grave additionally aggravated by the secondary marginal necrosis *of the post operative* wound and finally by internal bleeding from the vessels of the necrotic area He died on the 10th day after the operation as a result of bilateral gangrenous pneumonia and circulatory failure

Tissue necrosis has not influenced the position of the surgical net The implant remained as a septum at the deep basis of the postoperative



Figs. 6–10. Post-mortem material, 12 months after the operation. 6 Cancer recurrence in the scar surrounding the oesophagus. Arrows point to the foci of neoplasmatic cells. 120. 7 Region of the fistula. The net surrounded by non-organized exudate. 120. 8 Non-incorporated part of the net (right arrow) within the sinusoidal space lined partially by the paraepidermoidal epithelium (left arrow). 120. 9 Three terital thread (twisted together) from the incorporated portion of the net, surrounded by fibrous capsule. Within the capsule focal accumulations of mononuclear cells, and on some of the plastic fibres the giant polynuclear cells (arrows) are present. 120. 10 Polynuclear giant cell (arrow) on the surface of the terital fibre. 300

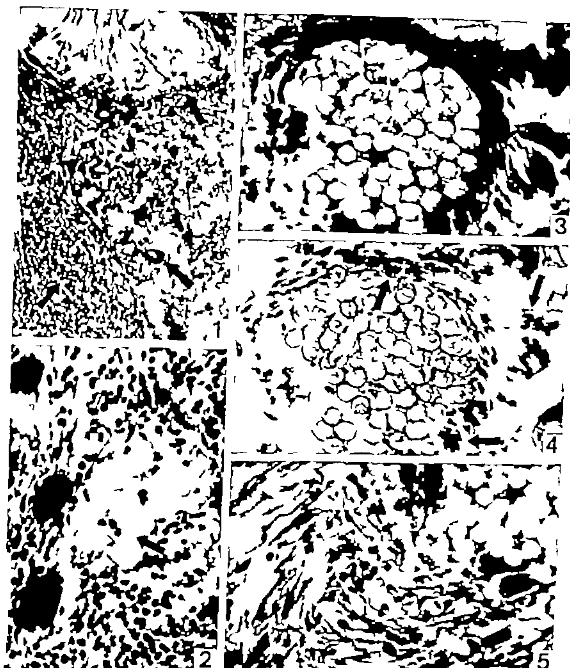


Not to figures All secti n after th routine h emalum nd eosi t in.

Figs. 1 5 Post m rtem material, 16 days aft th perati *1:* T rit l thre d (upper arrow) surrounded by xudate Initial granul ti n i sh wn i th lower part f the phot (l ft arrow) Early st ge of giant-cell foreign body reaction ro d th separated terit l fibres (right arrow) 120 *2* Separated t rit l fibres (rrow) urro nded b exudate Absence f the gi nt-cell reacti n. 120 *3 and 4:* \ g fibro psul the surface of terit l thread (left upper arrow) I the abse ce of fibrou capsul polynu lea gi nt-cell re present (i dicated by the rem i ing rrows) F g 4 w t k in th red light t improve vi u lisati n f th cell ucl i 300 *5* P rt f th thre d sh wn abo and gra ulation ti su underg ing fibro is. *Away from the thre d, fibrou* capsule has n t been f rmed ×300



FIGS. 6–10. Post-mortem material, 12 months after the operation. 6. Cancer recurrence in the scar surrounding the oesophagus. Arrows point to the foci of neoplasmatic cells. ×120. 7. Region of the fist 1a. The net surrounded by un-organised exudate. ×120. 8. Non-incorporated part of the net (right arrow) within the sinusoidal space lined partially by the paraepidermoidal epithelium (left arrow). ×120. 9. Three terital threads (tied together) from the incorporated portion of the net, surrounded by fibrous capsule. Within the capsule focal accumulations of mononuclear cells, and on some of the plastic fibres the giant polynuclear cells (arrows) are present. ×120. 10. Polynuclear giant cell (arrow) on the surface of the terital fibre. ×300.



Note to figu s All sections after th routi ha malum and eosi t in.

FIGS. 1–5 Post m rtem material, 16 days fter the operati *1* T rit l thre ds (pper arrow) urrounded by xudat I itial granul ti n is hown in th l wer part f th ph to (left arrow) Early stag of giant-cell f reign body reaction round th parated terital fibres (right arrow) 120 *2* Separated t ital fibres (arrow) urrou ded b exudat Absence of the gi nt-cell rea tion 120 *3 and 4* Y ng fibrou capsul the surf ce of terital thread (l ft upper rrow) In the bsence f fibrous apsul polynuclear giant-c ll re present (indi ated by th remaini g arrows) Fig 4 wa t ke in the red light to impro visualisati n of th cell nu l i 300 *5* P rt f th thre d h wn abo e, and granulati n tissu u d rgoi g fibrosis. Aw from th thre d, fibrou capsul has not been formed. 300

REFERENCES

BOLOCZKO, S., GRZYBOWSKI, K. and KOBUSZEWSKA FARYNA, M., 1961 Próby zastosowania klinicz siatek poliestrowych celem pokrycia urazowych ubytków skóry i powłok. Doniesienie tymczasowe. *Pol. Tyg. Lek.*, *16* 2019

BROŻ W. and WIĘZLEWICZ, 1962: Własny sposób wypełniania dużych pooperacyjnych ubytków w ścianie klatki piersiowej. *Pol. Tyg. Lek.*, *16*, 1663.

JANIŚKI Z. 1963. Sztuczne modelowanie jamy opłucnej zastosowaniem siatki poliestrowej po wycięciu tkanki płucnej. *Pol. Przegl. Chir.* *35* 26.

JANIŚKI, Z., MIODUSZEWSKA, O., and SZENDZIKOWSKI S. 1963. Odczyn tkankowy na włókna terilalowe człowieka ocena przydatności siatki terilalu w chirurgii plastycznej płuc. *Patol. Pol.* *14*, 390.

KUŚ H. *et al.*, 1963 Knitted nets of polyester yarn as implantation material. *Arch. Imm. Ther. Exper.* *10* 473.

KUŚ H., SZEWCZAK, F., and KĘDRA, H. 1963: Uzupełnienie podskórnego ubytku powłok brzusznych działaniem przędzy poliestrow. *J. Pol. Przegl. Chir.* *35* 607

RADZIKOWSKI, A., 1961 The application of synthetic grafts in laryngectomy and closing esophageal defects. *Acta Otolaryng.* (*Stockh.*), *53* 421.

—— 1964. O zastosowaniu siatki poliestrowej w laryngektomii i do zamykania ubytków przełykowych. *Otolaryngol. Pol.* *18* 53.

SZENDZIKOWSKI, S., and SZESIC J. 1961 Porównawcza ocena mikroskopowa odczynów tkankowych po doświadczalnym wszczepieniu działaniu włókien sztucznych (dakronu i terilalu) do tkanki podskórnej królika. *Patol. Pol.*, *12* 503.

Narutowicza 119 a, Łódź, Poland

Received May 18, 1964

perimental implantation of polyester nets into the subcutaneous connective tissue or into the intercostal space The dimensions of the surgical implants in our cases are larger the granulation time is longer and the granulation tissue is more exposed to secondary infection. Nevertheless the process of incorporation of the implants does not essentially differ from such process in the experimental condition The granulation tissue fills the meshes of the net and in the portions close to the surface of the plastic material it often responds with a typical foreign body reaction. On the less permeable portions of the surface (most often around the tightly twisted threads) it does not produce the giant foreign body cells, but it rather forms, in a fairly short time, a definite fibrous coat Such a dependence of the microscopical features on the biological" permeability of plastic material existed in the experimental implants in animals (Szendzikowski & Szenic, 1964) and a similar dependence was observed in the incorporated implants removed from human tissues (Jasiński *et al.*, 1963)

The intensity of the foreign body reaction did not exceed its intensity in the experimental material However as long as one year after laryngectomy even the most completely incorporated terital threads were still *evoking the typical reaction against a foreign body particularly in the* portions of the yarn uncovered by fibrous capsules

Our investigations evidence that properly manufactured terital implants provide satisfactory support for the ingrowth of granulation tissue and thus facilitate the subsequent restoration of large tissue defects. These observations are consistent with data of other authors reporting the successful application of terital nets in the reconstructive surgical procedures (Bross & Wręźlewicz, 1962 Jasiński, 1963 Kuś *et al.*, 1963) including treatment of infected superficial wounds in the cases of extensive injuries (Bołoczko *et al.*, 1964) We have also established, that after laryngectomy the nets still served, to some extent as a septumlike support even in such definitely unfavourable conditions as those which have developed when healing was delayed, owing to secondary local infection or to the extensive necrosis of tissues surrounding the postoperative wound

ZUSAMMENFASSUNG

Die Ergebnisse der Kontrolluntersuchungen von Patienten während 1–2 Jahren nach totaler Laryngektomie werden besprochen Bei der Operation wurde die Ösophaguswand mit einem Netz aus Polyester verstärkt

Klinisch stationär wurden 15 Kranke untersucht. Fünf Kranke verstarben Bei zwei von ihnen wurde eine Autopsie und histopathologische Untersuchungen des Netzes und der *umgebenden Gewebe durchgeführt*

Die Autoren ziehen Schlussfolgerungen betreffs des Dauerhaftigkeitsgrades des Teritalstoffes, der Inkorporationsart des Netzes und der Reaktion des menschlichen Zellgewebes auf die Teritalfasern

REFERENCES

BOLOCZKO S., GRZYBOWSKI, K., and KOBUSZEWSKA-FARYNA, M., 1961 Próby zastosow nl klinice siatek poliestrowych celem pokrycia urazowych ubytków skóry i powięzi. Doniesienie tymczasow *Pol. Tyg. Lek.*, *16* 2019

BROŃ, W. and WRZEŁEWICZ, 1962: Własny sposób wypełniania dużych pooperacyjnych ubytków w ścianie klatki piersiowej. *Pol. Tyg. Lek.*, *16* 1663.

JASIŃSKI, Z. 1963. Sztuczne modelowanie jamy opłucnej zastosow niem siatki poliestro j po ycięciu tkanki płucnej *Pol. Przegl. Chi* 35 26.

JASIŃSKI, Z., MIODUSZEWSKA O and SZEXDZIKOW KI S. 1962 Odczy tkankowy na włókna terilalow człowieka, ocena przydatności siatki terital chirurgii plastycznej płuc *Patol Pol.*, *14* 309

KUS H. *et al.*, 1962: Knitted net f polyester yarn as implantation material. *Arch. Imm. Ther Exper* *10* 473.

KUS H., SZEWCZAK T., and KĘDRA, H 1962: Uzupełnienie podskórnego bytk powłok brzusznych dzianiną przędzy poliestrow *J. Pol. Przegl. Chir.*, *35* 607

RADZIMIŃSKI, A., 1964 The pplication of y thetic grafts in laryng ctomy and closing esophageal defects. *Acta Otolaryng. (Stockh.)* *58* 421.

—— 1961 O zastosowaniu siatki poliestro ej w laryngektomii i do zamykania ubytków przełykowych. *Otolaryngol. Pol.*, *15*, 53.

SZENDZIKOWSKI, S., and SZENIC J 1964. Porównawcza ocena mikroskopow odczynów tkankowych po doś iadczalnym wszczepieniu dzianiny włókien sztucznych (dakronu i terital) do tkanki podskórnej królika. *Patol Pol* *15* 503.

Narutowicza 115 Łódź Poland

Received May 18, 1966

perimental implantation of polyester nets into the subcutaneous connective tissue or into the intercostal space The dimensions of the surgical im plants in our cases are larger the granulation time is longer and the granulation tissue is more exposed to secondary infection Nevertheless the process of incorporation of the implants does not essentially differ from such process in the experimental condition The granulation tissue fills the meshes of the net and in the portions close to the surface of the plastic material it often responds with a typical foreign body reaction On the less permeable portions of the surface (most often around the tightly twisted threads) it does not produce the giant foreign body cells but it rather forms, in a fairly short time, a definite fibrous coat Such a dependence of the microscopical features on the "biological" permeability of plastic material existed in the experimental implants in animals (Szend zikowski & Szenic, 1964) and a similar dependence was observed in the incorporated implants removed from human tissues (Jasiński *et al* 1963)

The intensity of the foreign body reaction did not exceed its intensity in the experimental material However as long as one year after laryngectomy even the most completely incorporated terital threads were still evoking the typical reaction against a foreign body particularly in the portions of the yarn uncovered by fibrous capsules

Our investigations evidence that properly manufactured terital implants provide satisfactory support for the ingrowth of granulation tissue and thus facilitate the subsequent restoration of large tissue defects These observations are consistent with data of other authors reporting the suc cessful application of terital nets in the reconstructive surgical procedures (Bross & Wręźlewicz, 1962 Jasiński 1963 Kuś *et al* 1963) including treatment of infected superficial wounds in the cases of extensive injuries (Bołoczko *et al* 1964) We have also established, that after laryngectomy the nets still served to some extent as a septumlike support even in such definitely unfavourable conditions as those which have developed when healing was delayed owing to secondary local infection or to the extensive necrosis of tissues surrounding the postoperative wound

ZUSAMMENFASSUNG

Die Ergebnisse der Kontrolluntersuchungen von Patienten während 1-2 Jahren nach totaler Laryngektomie werden besprochen Bei der Operation wurde die Ösophaguswand mit einem Netz aus Polyester verstärkt.

Klinisch stationär wurden 15 Kranke untersucht Fünf Kranke verstarben Bei zwei von ihnen wurde eine Autopsie und histopathologische Untersuchungen des Netzes und der umgebenden Gewebe durchgeführt

Die Autoren ziehen Schlussfolgerungen betreffs des Dauerhaftigkeitsgrades des Teritalstoffes, der Inkorporationsart des Netzes und der Reaktion des mensch lichen Zellgewebes auf die Teritalfasern

(4) The shortest interval between two consecutive headaches that they had experienced.
(5) The longest interval between two consecutive headaches that they had experienced.

The frequency distribution curves were plotted for each of these measures.

RESULTS

Each frequency distribution curve was found to have a unimodal distribution and each was skewed to the left so that the distribution was not Gaussian. However, a logarithmic transformation of these measures produced Gaussian distributions, as seen in Figs. 1–5 inclusive, where the cumulative distributions of the logarithmically transformed measures are plotted on arithmetical probability paper. On this type of graph paper a Gaussian distribution gives a straight line curve.

The principal values derived from these distributions are summarised in Table 1.

REMARKS

The fact that the five principal temporal measures of headache show a unimodal, let alone Gaussian, distribution indicates that we are dealing with a homogeneous population. Moreover, since most of the patients with Menière's disease who suffer, or suffered, from headaches also experienced scotomata at the same time, then this headache is presumably migrainous in type. Fox (1966) has shown, when attempting to classify headaches, that there are two principal groups. One group, which corresponds to the clinical concept of migraine, is characterised by the occurrence of scotomata, whilst the other group corresponds to the clinical concept of tension headaches, which were characterised by the absence of scotomata.

It has previously been observed (Hinchcliffe, 1967 *a*) that both the

Table 1. *Summary of values for various measures of time durations of headaches or between headaches for patients suffering from Menière's disease. The "average" value is the geometric mean calculated from the curves of best fit to the data*

Measure	Average	10 %ile	90 %ile
Age of onset of headaches	22 yr	8 yr	70 yr
Shortest duration of headache	84 min	5 min	23 hr
Longest duration of headache	12 hr	57 min	68 hr
Shortest inter-headache interval	71 hr	5 hr	42 days
Longest inter-headache interval	21 days	47 hr	8 mth

Acta oto-laryngologica 63 384–390 (1967)

HEADACHE AND MENIÈRE'S DISEASE

R Hinchcliffe
London England

From the Institute of Laryngology and Otology University of London

Quantitative measures of the time characteristics of the headaches that have been experienced by patients with Menière s disease indicate that we are dealing with a homogeneous population of headaches. Since the majority of the patients have experienced scotomata in association with their headaches, these headaches must be of the migrainous type Quantitative measures of the intervals separating either headaches or episodes of vertigo show the same parameters of either central tendency or dispersion Thus there is reason to believe that there is a basically similar etiology for these two symptoms

INTRODUCTION

It has been asserted that there is a connection between migraine and Menière s disease (Matzdorff 1936 Brown, 1949 Rossberg 1960 Atkinson 1962) In a recent study it was found that 76% of a group of cases with Menière s disease answered "Yes" to the question "Have you at any time suffered from migraine or severe headaches?" (Hinchcliffe 1967 *b*) This proportion was significantly greater than that found for control groups However it may be contended that the majority of these headaches are not of the migrainous type It is therefore desirable to assess whether or not these headaches constitute a homogeneous population and if so, whether this population of headaches corresponds to the clinical concept of migraine

PROCEDURE

A group of 42 individuals who were considered to be suffering from Menière s disease were asked whether or not at any time they had suffered from migraine or severe headaches. If they said that they had, they were asked the following questions

(1) Their age when the headaches began
(2) The shortest duration of headache that they had experienced
(3) The longest duration of headache that they had experienced

This wo k wa upported by a grant (G 693/132/B) from th Medical Research Council (U.K)

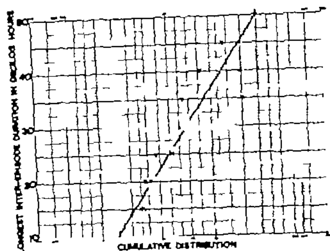


Fig. 7 Cumulative distribution of the longest d ration that had been noted bet een two consecuti pisodes of either headaches or ertigo "H" denotes the data for headaches; "V" denotes the data for ertigo.

Ceroni & Franzoni, 1963 Jongkees, 1964 Hinchcliffe 1965 Siirala, Siitala & Lumio, 1965) an average weekly recurrence interval is probably deter mined exogeneously Indeed, this is implicit in such terms as the "weekend" headache and the Monday" headache.

CONCLUSIONS

1 Quantitative measures of the headaches that patients with Menière s disease have experienced indicate that we are dealing with a homogeneous population, i.e. that there is basically only one type of headache

2. This headache is of the migrainous variety

3. Parameters of both central tendency and dispersion with respect to the inter-episode duration show it to be basically similar whether we are considering the headache or the vertigo This indicates that a fundamentally similar mechanism underlies the two symptoms.

ACKNOWLEDGMENTS

I am grateful to my colleagues for their criticism and advice.

RÉSUMÉ

Les mesures quantitatives des caractéristiques du temps des maux de tête dont souffrent des malades att ints d la maladie d Menière indiquent qu'il s agit d un groupe homogène de maux d tête. Ces maux de tête doivent appartenir au genre migraine puisqu'ils sont accompagnés de scotomes dans la plupart des cas. Les mesures quantitatives des intervalles séparant les migraines ou les attaques de

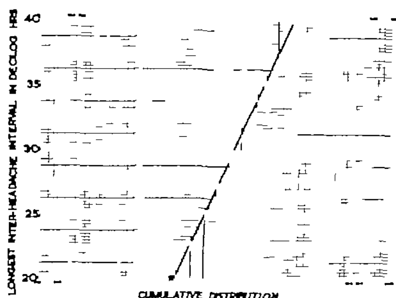


Fig 5 Cumulative distribution of longest interval between two consecutiv headaches.

munication theory should enable us to detect a periodicity obscured by random components. If a basic periodicity exists, this may be purely endogenous (biological clock) purely exogenous, or due to periodic factors (Zeitgeber) of the environment acting as synchronising agents (Aschoff 1954) Since biological clocks usually have circadian lunar or annual rhythms and there is evidence for the psychosomatic nature of both migraine (Fromm Reichmann, 1937 Marcussen & Wolff 1949 Kaldegg, Davys & O'Neill 1952) and Menière's disease (Fowler & Zeckel, 1952

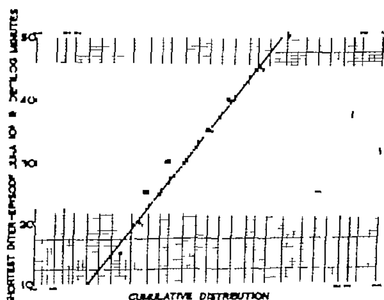


Fig 6 Cumulati distributi n of sh rtest interval that had occurred betwee two con secuti e pisod f either head he or ertig "H" denotes the dat f r heads hes "V" denotes the d ta for v rtig

Acta oto-laryngologica 63, 391 391 (1967)

THE RESULTS OF SURGICAL TREATMENT OF THE CANCER OF THE LARYNX (1955–60)

B. Gušić, Z. Krajina and R Subotić
Zagreb Yugoslavia

From the Department of Otolaryngology (Head Prof B Gušić) the University of Zagreb

The authors present results of surgical treatment of cancer of the larynx i the period from 1955 to 1960 The total result amounts to 60% of cured cases after 5 years. Surgical treatment is chosen individually at the common meeting f radiumtherapeutists, pathohystologists and oto-rhinolaryngologists.

In our opinion cancer of any organ is a general disease of the organism, which is manifested in various susceptible places, specific to sex and more exposed to certain exogenic and endogenic noxae Although it is a general disease the organism possesses very prominent compensatory mechanisms, which may after removal of the primary malignant tumour lead to sanation. The best proof of the validity of this opinion are haemoblastomata of the neck, and if they are removed and cured in time permanent curing can be attained. This makes imperative an early diagnosis of the primary tumour and its extirpation as soon as possible We cannot agree with the opinion about some incomplete treatment, or only checking the growth of the tumour so that later on some balance between the tumour and the organism may be obtained. As long as the primary tumour is present, there is a permanent danger lest the organism should pass the limit of its compensatory possibilities, which then inevitably leads to death. We do not wish to deny the importance of X ray therapy in several malignant localisations but with cancer of the larynx there exists a certain rule which holds good also with other organs whose structure is cartilaginous Every organ consisting of cartilage covered with mucous membrane can react favourably only if the tumour is limited to the surface of this mucosa.

In a case where the malignant lesion affects deeper parts of the mucosa, and if there already exists the reaction of perichondrium, every irradiation in any form must result in damage to the cartilage and lead to permanent consequences notwithstanding the issue of the malignant process. That is why we believe that with cancer of larynx surgical treatment is still preferrable in all cases where the infiltration is deeper and the area

vertige montrent les mêmes paramètres de dispersion ou de tendance centrales. On peut donc croire que l étiologie de ces deux symptômes est fondamentalement semblable

ZUSAMMENFASSUNG

Die quantitativen Messungen für die Zeit-Charakteristiken von Kopfschmerzen, die von Patienten der Menièreschen Krankheit erlitten werden deuten an dass wir es hier mit einer gleichartigen Eigentümlichkeit von Kopfschmerzen zu tun haben Da die Mehrzahl der Patienten auch Schwindelanfälle im Zusammenhang mit den Kopfschmerzen erlitten haben dürften diese Kopfschmerzen als eine Art von Migräne betrachtet werden. Die qualitativen Messungen der Abstände welche die Kopfschmerzen von den Schwindelanfällen trennen zeigen dieselben Parameter einer zentralen Tendenz oder auch einer Dispersion Wir können deswegen annehmen dass eine in der Basis ähnliche Ursache zwischen den beiden Symptomen besteht

REFERENCES

ASCHOFF J 1934 Zeitgebe d tierischen Tagesperiodik *Naturwiss 11* 49

ATKINSON, M 1962 *Migraine and Menière s Disease Arch Ot laryng* (Chic) *75* 220

BROWN M R 1949: The fact r of heredity in labyrinthin deafness and paro ysmal vertigo (Menière yndrome) *Ann Otol 58* 665

CERONI, T nd FRANZONI, M 1963 Aspetti psicosomati i d lla malattia di Menière *Ann Laring* (Tor) *62* 306

FOWLER, E. P and ZECKEL, A 1952 Psychosomatic aspects of Menière s disease *J.A.M.A 148* 1265

FOX, W 1966: P rsonal communicati n

FROMM REICHMANN, F 1937 Contribution to the psychog nesis f migrai e *Psychoanalysis 24* 26

HINCHCLIFFE, R 1965: A P ycho-Physi logical Investigati n into Vertigo Unpublished *Thesis* Uni ersity of London, London

— 1967 *a*: An attempt to lassify the primary vertigos *J Laryng* Accepted for publica tion

— 1967 *b* Perso al and family medical history in Menière Disease *J Laryng* Accepted f r publication.

JO GKEES, L. B W 1964 Medical treatm nt of Menière Disea e *Acta Ot l ryng* (Stockh) Suppl *192* 109

KALDEGG, A D VIS, H and O'NEILL, D 1952 Migra e s a tress disorder *Postgrad M d J 28* 101

MARCUSSEN R M and WOLFF H. G 1949 A f rmul ti f the dynamics f the migrai attack. *Psych m M d 11* 251

M TZDORFF P 1936 Be iehungen zwischen den migra dsen a d den pileptische For m nkreise (Migräne ophthalmoplegische Migran Menière f lle p ileptische An fälle) *Z Ges N ur Psy hiat 156* 574

ROSSBERG, G 1960: Menièresch Krankheit und diencephale Reg l ti *Z Laryng 39* 153.

S IRALA, U SILT LA, P nd LUMIO, J S., 1965 Clinical a pects f M ière disease *Acta Ot laryng* (Stockh) *59* 330

The Institut f Laryng logy and Otology
University f Lo d n
330 Gray Inn Road Lond n W C 1
England

Rec ived August 15 1966

Acta oto-laryngologica 63, 391–391 (1967)

THE RESULTS OF SURGICAL TREATMENT OF THE CANCER OF THE LARYNX (1955–60)

B. Gušić, Z. Krajina and R. Subotić
Zagreb Yugoslavia

From the Department of Otolaryngology (Head Prof. B. Gušić) the University of Zagreb

The authors present results of surgical treatment of cancer of the larynx in the period from 1955 to 1960. The total result amounts to 60% of cured cases after 5 years. Surgical treatment is chosen individually at the common meeting of radiumtherapeutists, pathohystologists and otorhinolaryngologists.

In our opinion cancer of any organ is a general disease of the organism, which is manifested in various susceptible places, specific to sex and more exposed to certain exogenic and endogenic noxae. Although it is a general disease, the organism possesses very prominent compensatory mechanisms, which may after removal of the primary malignant tumour lead to sanation. The best proof of the validity of this opinion are haemoblastomata of the neck, and if they are removed and cured in time, permanent curing can be attained. This makes imperative an early diagnosis of the primary tumour and its extirpation as soon as possible. We cannot agree with the opinion about some incomplete treatment, or only checking the growth of the tumour so that later on some balance between the tumour and the organism may be obtained. As long as the primary tumour is present, there is a permanent danger lest the organism should pass the limit of its compensatory possibilities, which then inevitably leads to death. We do not wish to deny the importance of X-ray therapy in several malignant localisations but with cancer of the larynx there exists a certain rule which holds good also with other organs whose structure is cartilaginous. Every organ consisting of cartilage covered with mucous membrane can react favourably only if the tumour is limited to the surface of this mucosa.

In a case where the malignant lesion affects deeper parts of the mucosa, and if there already exists the reaction of perichondrium, every irradiation in any form must result in damage to the cartilage and lead to permanent consequences notwithstanding the issue of the malignant process. That is why we believe that with cancer of larynx surgical treatment is still preferrable in all cases where the infiltration is deeper and the area

Lawrence (1966) has recently emphasized the importance of the spiral vessel and reported convincing evidence that it normally supplies indispensable materials to the hair cells. We were led to study the development of the stria vascularis and spiral vessel with the electron microscope in Shaker 1 mice by the hope that clues might be uncovered to explain their deafness. Histochemical study of an enzyme concerned with fluid transport, ATP-ase, was used to provide a better estimation of the functional significance of alterations observed. The purpose of this paper is to report that the stria vascularis develops normally until the second month after birth, but that the spiral vessel undergoes marked, abnormal early changes. Inadequacy of the spiral vessel may be a factor of decisive importance in the failure of the organ of Corti during the third week of life in Shaker 1 mice.

MATERIALS AND METHODS

Shaker 1 mice were obtained from the Jackson Memorial Laboratory, Bar Harbor, Maine. Deol (1956), Mikaelian & Ruben (1964) and Wever (1965) studied mice from the same laboratory. Thirty-one animals at various stages from newborn to adulthood were examined.

As soon after death as possible the cochleas were removed and openings made through the bone to permit access of fixative solution. Cold buffered glutaraldehyde (Sabatini, Bensch & Barrnett 1963) was used for two hours. One hour in osmic acid was used for post fixation in the cochleas from 25 Shaker 1 mice used for electron microscopy.

Six specimens, taken from two normal and four Shaker 1 mice which were used for the histochemical localization of ATP-ase, were fixed in cold 10% formalin and 4.9% sucrose buffered to pH 7.2 for one hour. The tissue was washed in cold cacodylate buffer (pH 7.2) containing 0.44 *M* sucrose for one hour. Incubation was performed at room temperature for 10 minutes in a modified Wachstein-Meisel reagent for ATP-ase (Nakai & Hilding, 1966). After incubation all the specimens were washed in cold 0.44 *M* sucrose and then fixed in 1% osmic tetroxide buffered to pH 7.2 for one hour.

After dehydration they were embedded in Epon plastic. Each turn of the cochlea was separated, using a saw in a watchmaker's lathe, and remounted on Epon blocks.

An LKB Ultratome with a diamond knife was used to cut sections which were stained with uranyl acetate. Electron micrographs were taken on an RCA Electron Microscope Model 3G.

FINDINGS

In the stria vascularis, it is possible to distinguish three types of cells between the endolymphatic space and the spiral ligament. They are



FIG. 1. At birth the stria vascularis is normal in Shaker 1 mice. Vesicles, some arranged in rows (arrows) are present. Complex folding of cytoplasm between marginal cell (*M*) and intermediate cell (*I*). Basement membrane (*BM*) surround the endothelium of vessel which shows pinocytotic vesicles. 36,000

marginal, intermediate and basal cells (Smith, 195 Chou, 1961; Rodriguez Echandia & Burgos, 1965; Rauch & Ruska, 1965; Kikuchi & Hilding, 1966; Nakai & Hilding, 1966).

The marginal or dark cells cover the endolymphatic surface of the stria. Vesicles in the superficial part of the cell are a prominent feature of their adult form. The vascular epithelium rests on its layer of basal cells which are flattened on their deep surface which lies against the connective tissue of the spiral ligament. Intermediate cells are found between the marginal cells and basal cells. These different kinds of cells interdigitate with each other in a very dramatic way as seen by electron microscopy. The folded cell processes increase the surface area of each cell enormously.



Fig 5 This five week specimen showed extensive loss of cytoplasmic features in intermediate cells (*I*) while the marginal cell (*M*) is relatively normal However the apparent swelling of intermediate cell processes may be related to atrophy of the marginal cell folds ×7000

vesicles was observed in the stria vascularis. In a 12-day specimen (Fig 8) the hair cells had marked cytoplasmic degeneration, no efferent nerve endings were seen and complete absence of vesicles was observed.

Fig 9 shows an adult Shaker 1 mouse stria vascularis. In the marginal cells, vesicles are virtually absent in the apical region. The Golgi complexes and complex folds are much less numerous, while mitochondria remain

Active fluid transport systems are generally dependent on adenosine triphosphatase (ATP ase) as a means of deriving energy Iinuma (1966) recently showed that the stria vascularis is a rich source of this enzyme. Nakai & Hilding (1966) used the electron microscope to study the normal



FIG. 6. Seven-week specimen. Atrophy of intermediate and of marginal cell folds has occurred with the formation of abnormal spaces between cells (arrows). × 10,000.

distribution of its activity in the stria of guinea pigs. We applied this technique to specimens of the stria vascularis from normal and from Shaker 1 mice and found that the distribution was practically the same. The deposit indicating enzyme activity was located on all surfaces of strial cells. It was especially obvious on the cell processes near blood vessels. However all strial cell surfaces showed activity (Fig 10)

Beneath the basilar membrane, just below the tunnel of Corti, the spiral vessel or "vas spirale" runs its course. It is supplied through radiating branches from the spiral artery of the modiolus. Lawrence (1966) reported that selective interruption of blood flow through the spiral vessel caused loss of hair cells and suggested that it is an important source of nutrition to the organ of Corti.

As illustrated in Figs. 11 and 12, the spiral vessel of the normal newborn organ of Corti is much larger than the adult. We made a series of measurements, and found that the cross sectional area of the adult vessel is less than one third that of the newborn. Normal, adult mouse spiral vessel walls are formed by a single layer of endothelial cells surrounded by a basement membrane (Fig 10). Finely granular extracellular substance is found around the vessel. A single layer of cuboidal cells separates this, in turn,



Fig. 5 This five week specimen showed extensive loss of cytoplasmic features in intermediate cells (*I*) while the marginal cell (*M*) is relatively normal. However the apparent swelling of intermediate cell processes may be related to atrophy of the marginal cell folds. ×7000

vesicles was observed in the stria vascularis. In a 12-day specimen (Fig. 8) the hair cells had marked cytoplasmic degeneration, no efferent nerve endings were seen, and complete absence of vesicles was observed.

Fig. 9 shows an adult Shaker 1 mouse stria vascularis. In the marginal cells, vesicles are virtually absent in the apical region. The Golgi complexes and complex folds are much less numerous, while mitochondria remain.

Active fluid transport systems are generally dependent on adenosine triphosphatase (ATPase) as a means of deriving energy. Iinuma (1966) recently showed that the stria vascularis is a rich source of this enzyme. Nakai & Hilding (1966) used the electron microscope to study the normal



Fig. 8. ATP-ase in Shaker 1 stria. Reaction deposit especially evident in the basement membrane of blood vessels. Mitochondria reaction is also demonstrated. Otherwise most of the deposit tends to follow the cell process surfaces. This pattern resembles the normal distribution. × 4000.

At later stages, absence of the vessel was always encountered. Only remnants of endothelial cells remain. Marked atrophy occurred in the cells bordering scala tympani.

An interesting feature of this pathological atrophy of the spiral vessel is that it is visible only by electron microscopy. Light microscopy Fig. 14 apparently shows the presence of the spiral vessel in an adult Shaker 1 mouse. Electron microscopy of this tissue shows that the endothelial cells are "ghosts" with no mitochondria or nuclei and that the "lumen" is filled with homogeneous material.

ATP-ase localization was studied in the region of the spiral vessel in adult Shaker 1 mice and compared with its normal distribution. As de



Fig 7 Adult Shaker trio. Atrophic chang re ident in the marginal cells and the intermediate cell ha lost most cytopl smic features except scattered mitochondria 5400

from scala tympani Above, the basilar membrane is between this material and the structures of the tunnel of Corti

Shaker 1 mice have normal appearing spiral vessels at birth as il lustrated in Fig 11 The adult picture is strikingly different Finely granular material fills the entire area where the vessel should be In some cases, "ghosts of endothelial cells were found, in others, a vestigial lumen through acellular material occurred In none of the adult animals studied was a normal appearing spiral vessel encountered

An effort was made to determine the stage at which the spiral vessel of Shaker 1 mice began to undergo pathological atrophy Fig 13 shows a 2 week specimen An endothelial cell with its nucleus is seen completely imbedded in an acellular finely granular material No lumen is evident



Fig. 8. ATP-ase Shaker 1 stria. Reaction deposit especially evident i the basement membrane f blood vessels. Mitochondria reaction i lso demonstrated. Otherwise, most of the deposit tends to follow the cell proces rfaces. Thi pattern resembles the normal d stribution. 4800

At later stages, absence of the vessel was always encountered. Only remnants f endothelial cells remain. Marked atrophy occurred in the cells bordering scala tympani

An interesting feature of this pathological atrophy of the spiral vessel is that it is visible only by electron microscopy Light microscopy Fig. 14 apparently shows the presence of the spiral vessel in an adult Shaker 1 mouse Electron microscopy of this tissue shows that the endothelial cells are ghosts with no mitochondria or nuclei and that the "lumen is filled with homogeneous material

ATP-ase localization was studied in the region of the spiral vessel in adult Shaker 1 mice and compared with its normal distribution. As de



FIG. 14 Adult Shaker-1 m use by phase contra t light microscopy howing what appears to be a spiral vessel (S) Electron microscopy revealed that the "vessel is not patent. Tectorial membrane (T) Ba ila membrane (B) Supporting cells of th degenerated organ of Corti (S)

stage It seems probable that these findings represent a disturbance of endolymph production

ATP-ase activity was apparent on all cell surfaces of strial cells. Near the basement membrane of blood vessels activity was most obvious. Mitochondrial activity was also found This distribution was the same in normal and in adult Shaker 1 mice It was also the same as described in guinea pigs by Nakai & Hilding (1966) Apparently the atrophic cell processes of the Shaker 1 stria maintain some function at least of this particular enzyme However our histological technique is only a qualitative estimate of enzyme presence and a marked difference in quantity of the enzyme could easily be undetected Iinuma's method would be a better approach for determining whether Shaker 1 mouse stria has a normal amount of this enzyme but it would be technically difficult to apply to the relatively small tissue samples obtainable from Shaker 1 mice

Normally the spiral vessel beneath the tunnel of Corti undergoes a reduction in its diameter during development Yet it retains a well formed endothelial wall surrounded by a basement membrane Shaker 1 mice showed a marked, early abnormality in the spiral vessel Its lumen was replaced by finely granular acellular material ATP ase activity is absent

in the region of the spiral vessel in adult Shaker 1 mice Grüneberg had suggested that Shaker 1 mice lost the function of the organ of Corti because physiological normal atrophy of the spiral vessel left it dependent on an inadequate stria vascularis at the stage when the stria should take over the nutrition of hair cells. We found that the stria was relatively late in showing significant pathologic abnormality by electron microscopy We learned that the spiral vessel underwent early loss of function in Shaker 1 mice and have become convinced that loss of its function is probably an early event in the development of deafness in these animals.

ZUSAMMENFASSUNG

Das Vas spirale unter dem Cortischen Tunnel von Shaker 1 Mäusen zeigt In olution und erliert sein Lumen nach einem Lebensalter von zwei Wochen Die Stria vascularis ersch int — lektronenmikroskopisch sowie in bezug auf ATP-ase Vert ilung — i st völlig normal, sowohl zu diesem Zeitpunkt als auch weiterhin bis in den zweiten Lebensmonat. Es ist sehr wohl möglich, das der Verlust des Spiralgefässes ein wichtiger F ktor in der darauffolgenden Degeneration der Haarz llen und der Nervenelemente des Cortischen Organs in Shaker 1 Mäusen ist. Somit besteht die Möglichk it, dass die Bedeutung des Spi ralgefässes fü d e Ernährung des Cortischen Organ in der Vergangenheit unterschätzt wurde

REFERENCES

ALEXANDER, G 1900 Zur vergleichenden, pathologischen A tomie des Gehörorganes. Gehörorga und Gehirn einer on Ilkommen albinotischen w issen Katze Arch. Ohr heilk 50 159

CHOU J T 1961 A cytological nd histochemical study of the stria vascula is of the guinea-pig' ea Quart J Microscope Scie 102 75

DEOL, M. S., 1954 The anatomy and development f the muta pirouett Shaker 1 nd Itzer the mouse *Proc Roy Soc (Biol.)* 115 209.

— 1963 The dev lopment of the inner ear I mice homozygou for Shaker with syndactylism *J Embryol Exp. Morph.*, 11 493.

GRÜNEBERG, H., 1952 *Th Genetics f th Mouse* The Hague Martinus Nijhoff Netherlands

GRÜNEBERG, H HALLPIKE, C. S., nd LEDOUX, A 1940 Observ tion on the structure development nd lectrical relation of the nternal ea f the Shaker 1 mouse. *Proc Roy Soc (Biol* 129 154

GUILD, S. R., 1927 The irculation of the endolymph. *Am J Anat* 39, 57

HILDING, D A., nd HILDING, A. C., 1964 Ultrastructure of tracheal cilia nd cell d ring regeneration. A n. Otol 73, 281

HOWE, H A 1935 The reaction of the cochlear nerv to destruction of its end organ A stud on deaf lbino cats. *J Compar Neurol.*, 62 73.

HUDSON, W R., nd RUBEN, R. J 1962 Hereditary deafness i the Dalmatian dog *Arch. Otolaryng* (Chic) 75, 213

IINUMA, T 1966 E aluation of denosine triphosphatase in the stria scul ris nd spiral ligament of the ormal guinea pig. *Jap. Jour Otol.*, 69 867

JOHNSON, R nd SPOENDLIN H 1966 Structural evidence of secretion i the stria vascularis. *Ann. Otol* 75, 127

METHODS AND MATERIALS

Routine adult *human temporal bones* were studied They had been fixed in 10% neutral buffered formalin, decalcified in 0 7 *M* tetrasodium *edetate* (EDTA) at pH 7 4 (Gussen & Donahue 1965) and vacuum embedded in parlodion (Donahue & Gussen 1960) Sections were cut at 20 micra and stained with hematoxylin and eosin PAS reaction Schmorl s picrothionin stain and Mayer s modification of the Bielschowsky Maresch method Sections were also studied with polarized light

RESULTS

Hematoxylin and eosin stains revealed the globuli interossei to be areas within the bone in which seemingly isolated cells with bony rims were situated In some places these apparently isolated cells were embedded in pale basophilic amorphous material while in other places they appeared to be surrounded by empty spaces The margin of the bone immediately surrounding these areas was irregular with small bony projections into the amorphous material and spaces of the foci The osteocytes within these nubbin like projections were large and swollen in appearance and appeared to be degenerating cells Because of their similarity to the seemingly isolated degenerating cells within the foci many were considered to be not truly isolated cells but attached to the *projecting* bony margin in different planes than the plane of the sections The more severely degenerated *cells may be truly isolated. Figure* 1 *shows such an area in the bone* adjacent to the lateral semicircular canal

PAS stains revealed the interosseous foci to be strongly PAS positive in sharp contrast to the adjacent pale eosinophilic staining bone The projecting nubbins of bone into the *foci* were very strongly PAS positive as was the amorphous matrix within the core of the focus Figure 2 shows such a PAS positive focus in the bone adjacent to the lateral semicircular canal The significance of these strongly PAS positive areas in relation to the depolymerization of the mucopolysaccharide ground substance of bone will be discussed later

Schmorl s picro-thionin stain is a stain which reveals metachromasia with the thionin portion of the stain and also demonstrates the presence of bone canaliculi by the precipitation of reddish brown to black thionin picrate within the canaliculi Bone subjected to prolonged acid decalcification loses its structural detail and the walls of osteocyte lacunae and canaliculi are difficult or impossible to demonstrate Decalcification with tetra sodium edetate however in non acid solution maintains these structural details (Major 1962) Temporal bones stained with Schmorl s picro-thionin stain revealed the bone margins of the interosseous foci to be in various stages of breakdown or depolymerization of the mucopolysaccharide





Fig. 1. Globuli interossei. Note large osteocytes within foci and projecting bone margins. (Hemat ... yli and eosin ×180.)

Fig. 2. Note PAS positive globuli interossei as compared to adjacent quiescent bone. (PAS ×180.)

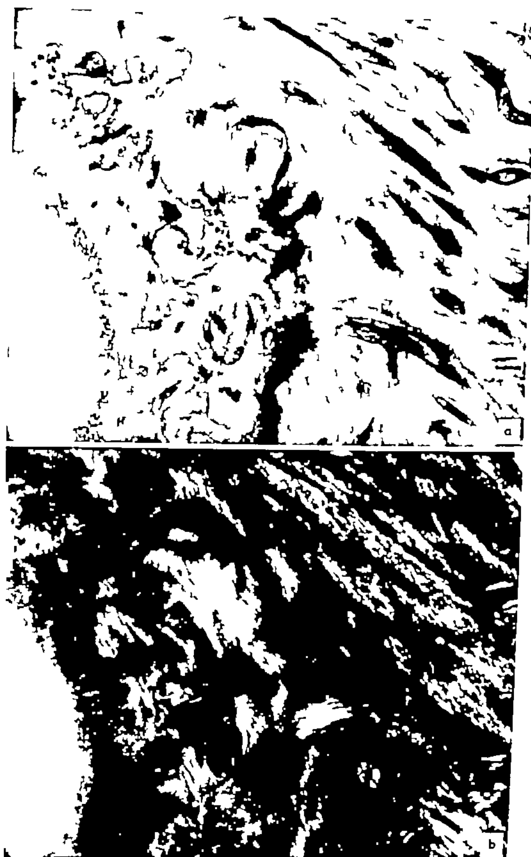


Fig 5 \ t abs ce f n rm l coll gen withi l t ro seon foci evid ed b ability of foci to rot t polarized light (t p, hemat ll nd eo l bott pol l ed light × 80)

altered or completely destroyed, since these areas no longer rotated polarized light.

The globuli interossei appear to represent foci of altered matrix and dissolution of matrix with formation of empty spaces. The bone immediately surrounding these foci show changes consistent with varying degrees of depolymerization of their mucopolysaccharide ground substance The staining characteristics of the matrix within the interosseous foci are consistent with more pronounced mucopolysaccharide and collagen breakdown. Demonstration of bone canaliculi within the normal appearing bone away from the foci and their gradual fragmentation and break-up into particles, with disappearance within the core of the foci, are consistent with the gradually increasing degree of depolymerization of the bone ground substance from the quiescent bone areas in towards the core of the foci The globuli interossei are believed to represent foci of bone resorption within the otic capsule and are believed to be unrelated to cartilage matrix.

DISCUSSION

Heller Steinberg (1951) has demonstrated changes within the ground substance matrix of bone which are related to the activity of the osteocytes. Conventional staining methods do not reveal these changes as well as special stains and technics. She demonstrated with the PAS reaction that the mucopolysaccharide ground substance of bone varies in intensity of its staining in different area from red to nearly white The mucopolysaccharides of the bone matrix exist in a polymerized state the degree of polymerization varying throughout the bone. The localized areas of purple red staining which are present during rapid bone resorption may be explained as resulting from the depolymerization of the mucopolysaccharide ground substance Such a process would release more reactive groups in those ites and result in intensified PAS staining. The intense reaction of newly forming bone may be attributed in the same way to a lower state f polymerization than that of older bone with more glycol groups available for oxidati n by periodic acid to ald hyde groups which then react with the Schiff reagent to produce a red color

Non-osteoclastic bone resorption has been termed osteolysis and has been experimentally produced and studied. The matrix of the involved bone areas becomes more basophilic and depolymerization of the mucopolysac harides occurs. The degree of depolymerization of the mucopolysaccharides i dem nstrable by different intensities of reaction to the PAS test as mentioned bove. Quiescent bone is weakly PAS positive As depolymerization occurs and increases in degree the PAS reaction of the matrix be comes increasingly more positive Bélanger *et al* (Bélanger & Migicovsky 0163 Bélanger *t al* 1963) using parathormone treated chicks, rats and dogs, demonstrated that resorption of the bone occurred through a

GUSSEN, R. and DONAHUE, D. 1965: Decalcification of temporal bones with tetrasodium edetate. *Arch. Otolaryng.* (Chic.) *82*, 110.

HELLER-STEINBERG, M. 1951: Ground substance, bone salts, and cellular activity in bone formation and destruction. *Am. J. Anat. 89*, 347.

MAJÖR, I. A. 1952: Bone matrix adjacent to lacunae and canalicula. *Anat. Rec. 114*, 327.

RUTH, E. B. 1961: Basophilic islands in osseous tissue and their relation to resorption. *Anat. Rec. 140*, 307.

Otology Section 32-41 Rehabilitation Center
University of California Medical Center
Los Angeles, Calif. USA

Received May 23, 1966



IN MEMORIAM

F. C. ORMEROD

M.D., F.R.C.S., F.R.C.S. ED

Professor Frank Cunliffe Ormerod, the first professor of Otolaryngology at the University of London and emeritus professor there since 1959, died in his home in London on January 25th at the age of 72.

Professor Ormerod was born in Lancashire and received his medical education at Manchester University where he graduated in 1910. Following his medical training, he served in the R.A.M.C. in the Middle East until 1921. In 1921 Frank Ormerod became a F.R.C.S. ED and joined the Golden Square Hospital for Diseases of the Throat in London, with additional appointments at the Brampton and Westminster Hospitals. In 1926 he became a F.R.C.S.

With great foresightedness and a deep interest in raising the scientific and educational standards of his profession, he devoted much of his time and effort to create a hospital specializing in ENT and an institute to conduct research in this area. His patience and readiness in suggesting intelligent compromising solution successfully led to the creation of the Royal National Throat, Nose and Ear Hospital and the Institute of Laryngology and Otology.

His firm belief in the need for organized training in otolaryngology led him to accept the chair as professor of ENT at the University of London

direction along the bony groove of the temporal bone to the nasopharyngeal opening located above the plane of the palate. The tympanic orifice had a slit like opening with rather thick mucosa (columnar epithelium) which continued to the middle ear mucosa proper consisting of simple squamous epithelium The tip of the tympanic orifice was located near the upper basal turn of the cochlea. The middle ear portion of the tube was also partly covered by bone and its longitudinal opening continued to the mucosal lining of the middle ear and tympanic bulla There was also a bony ridge connecting the cochlea and the bony part of the eustachian tube Cartilaginous tissue was located beneath the epithelium along the entire length of the tube (Fig 1) At the middle ear end the cartilage had a semilunar shape in cross section Its shape progressively changed and the amount of cartilage increased until at the middle portion of the tube it almost completely encircled the epithelium From this area to the pharynx the shape of the cartilage did not change but the lumen increased and the epithelium extended beyond the cartilaginous tissue

ELECTRON MICROSCOPIC OBSERVATIONS

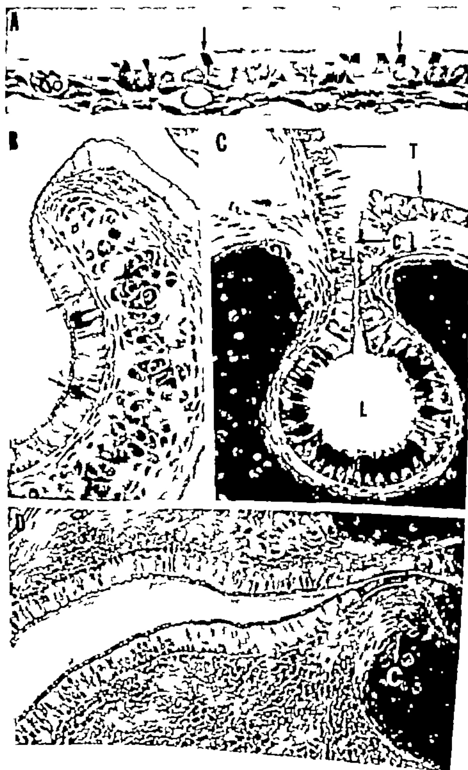
I *Eustachian Tube Epithelium* (Fig 3)

The lumen of the eustachian tube in the tympanic orifice was composed of tall pseudostratified ciliated columnar cells interspersed with goblet cells and underlying basal cells. The epithelium became continuous with the simple cuboidal or squamous cells found in the cleft portion of the tube adjacent to the middle ear cavity Toward the pharyngeal end, the ciliated cells became taller with extensive rugae formation

A *Ciliated columnar cell* (Figs. 4 and 5)

The cellular surface was lined with cilia and microvilli The cilia contained nine pairs of outer filaments and two central filaments. At its base basal plates, a basal body and basal foot were found The basal feet in a single cell were all found oriented in the same direction A rootlet or banded structure was occasionally found

FIG. 2. Phase contrast micrograph of the middle ear mucosa and eustachian tube (fixed with ... ld and embedded in Epon) A Middle Ear Mucosa Arrows indicate dark granulated cells interspersed with ciliated cell B Cross section of tip portion of tube Arrows indicate goblet cell in the lumen of the tube C. Cross section of plane B in Fig 1 A *Lumen of the tube becomes irregular* shape N trace of mature goblet cell in transitional area T Transitional Area L Lumen CL Cleft portion of the eustachian lumen. D Cross section of plane D in Fig 1 A The tubal lumen becomes quite large with only a part enforced by cartilage *The remaining part has no cartilage support* and possesses fewer mature goblet cells compared to the part supported by cartilage C Cartilage


A
B
C
T
C
L
D
C

direction along the bony groove of the temporal bone to the nasopharyngeal opening located above the plane of the palate The tympanic orifice had a slit like opening with rather thick mucosa (columnar epithelium) which continued to the middle ear mucosa proper consisting of simple squamous epithelium The tip of the tympanic orifice was located near the upper basal turn of the cochlea The middle ear portion of the tube was also partly covered by bone and its longitudinal opening continued to the mucosal lining of the middle ear and tympanic bulla There was also a bony ridge connecting the cochlea and the bony part of the eustachian tube Cartilaginous tissue was located beneath the epithelium along the entire length of the tube (Fig 1) At the middle ear end the cartilage had a semilunar shape in cross section Its shape progressively changed and the amount of cartilage increased until at the middle portion of the tube it almost completely encircled the epithelium From this area to the pharynx the shape of the cartilage did not change but the lumen increased and the epithelium extended beyond the cartilaginous tissue

ELECTRON MICROSCOPIC OBSERVATIONS

I *Eustachian Tube Epithelium* (Fig 3)

The lumen of the eustachian tube in the tympanic orifice was composed of tall pseudostratified ciliated columnar cells interspersed with goblet cells and underlying basal cells The epithelium became continuous with the simple cuboidal or squamous cells found in the cleft portion of the tube adjacent to the middle ear cavity Toward the pharyngeal end the ciliated cells became taller with extensive rugae formation

A *Ciliated columnar cell* (Figs. 4 and 5)

The cellular surface was lined with cilia and microvilli The cilia contained nine pairs of outer filaments and two central filaments. At its base basal plates, a basal body and basal foot were found The basal feet in a single cell were all found oriented in the same direction A rootlet or banded structure was occasionally found

Fig. 2. Ph se contra t micrograpl f the middl ea m cosa nd eu t chian tube (fi ed with o mi id nd mbedded Epon) A Middl Ea M cosa Arrows indicate d rk granul ted cell interspersed with l t d cell B Cros secti of tip porti n of tube Arrow i dicat g bl t cell in the l m f the t be C. Cro sect of pl n B in Fig 1 A Lum n of the tube becomes ircul n hape No tra of mat re goblet cell in tran iti nal rea T Tran iti l Are / L m n (L, Cl ft port n of th eu ta hi lumen D Cro secti n of pl D i Fig 1 A Tubal lum becomes q it l rge with only a part f rced b cartil ge The rem i g part ha cartil gino support and possesses fewe m ture g bl t cell compared t the part pported by cartilage C, Cartilag



Fig. 5 A. Cross section of cilia. Arrangement of the central filaments are oriented in one general direction. Arrows indicate central filaments. B. High power lens of one cilium. Nine outer filaments and two central filaments are demonstrated. C. Low power lens of ciliated cells. Cells gg Glycogen granules. D. Cross section of tops of ciliated cells where roots of cilia are seen. Observe the arrangement of basal feet (bf) oriented in one direction.

identical with the simple squamous epithelial cell present in the mucosal epithelium of the middle ear. No secretory granules were observed in the cuboidal or simple squamous epithelial cells in this area.

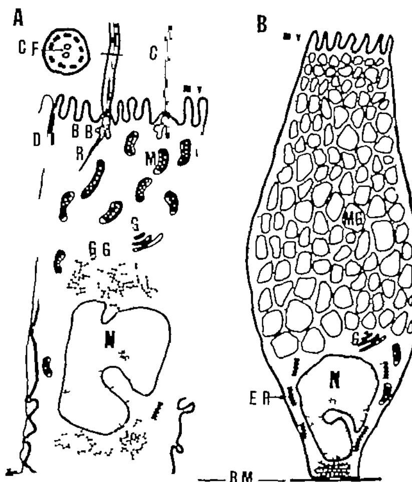


Fig 4 A Schematic drawing of ciliated cell CF Central filam nt C, Cilium MV Microvilli D Desm some BB Basal body R Rootlet M Mitochondria G Golgi pparatu GG Glycog n granule BM Basement membra e N Nucleus B Schematic drawing f mature goblet cell MV Mi ro illi MG Mucigen granul G Golgi apparatu ER Endoplasmic reticulum

abundance of ribosomes and other ground substance particularly in the glutaraldehyde prefixed specimens. It contained small amounts of lamellar endoplasmic reticulum and a poorly developed Golgi apparatus with no obvious secretory granules

D *Simple squamous and cuboidal epithelial cells* (Fig 8)

These cells were found at the cleft of the incomplete circular tubal cartilage (see Fig 1) The nucleus somewhat resembled that of the ad jacent ciliated cell The cuboidal cell appeared to be an intermediary between the columnar cell and the simple squamous epithelial cell

Simple squamous epithelial cells possessed short microvilli few mitochondria and a poorly developed Golgi apparatus Fine fibrillar arrangements were occasionally found in the cytoplasm Long interdigitating cytoplasmic processes extended from these cells. The cell nucleus was rather large compared to the area of cytoplasm The shape of the cell was almost



Fig. 7 Tria gula shaped basal cell *BM* Baseme t membrane *D* Desmosome. A large nucleus ad small amount of cytopl smic substance

II *Subepithelial Layer*

A *Fibrous layer*

There was a thin fibrous layer immediately beneath the basement mem brane of the epithelial layer This layer was composed of collagen fibers, fibroblasts, capillaries, nerve fibers, and wandering plasmocytes and lymphocytes. It continued to the intercellular cartilaginous matrix without a clear-cut boundary

B *Hyaline cartilage* (Fig 0)

This portion of the tube consisted of chondrocytes and intercellular cartilaginous matrix. The shapes of the chondrocytes were usually oval or round, but they were sometimes triangular or kidney shaped. The cellular margin appeared serrated due to the presence of numerous small,

Fig 6 A Horizontal sectio through eustachia tubal epithelium. *g* Goblet cells Ciliated cells. Observ the random distribution of goblet cell B. High power view of m t re goblet cell. *MG* Mucigen granules. C. Immature stage of mucigen granules are demonstrated.


A
5 u
g
C
C
g
g
g
B
MG
5 u
C
MG
1 u

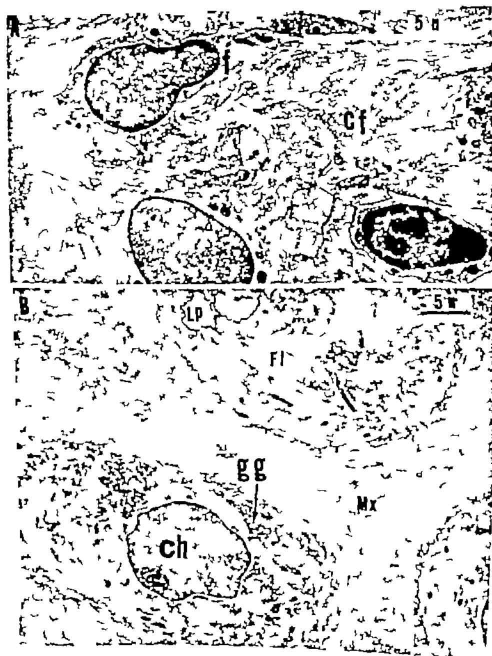
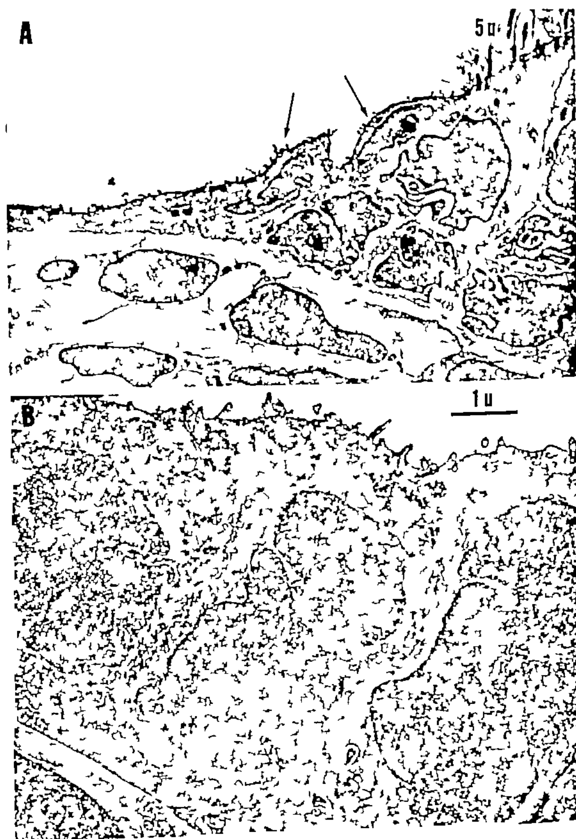
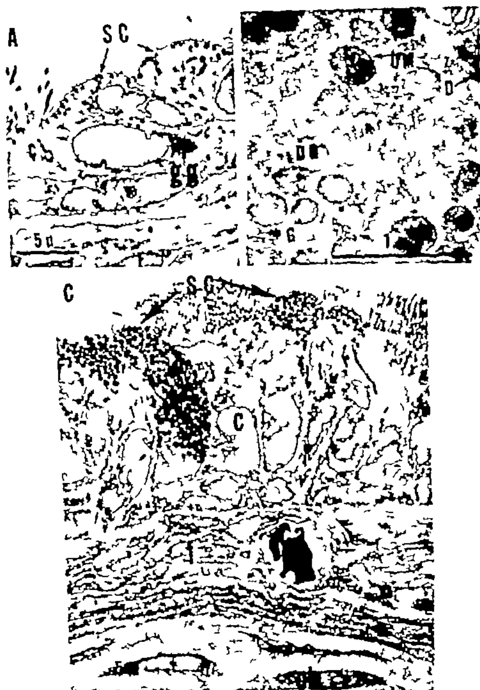


Fig. 9 A. Electron micrograph of fibrous layer. Abundant collagen fibers are present. *F*, Fibroblast. *f*, Collagen fibrils. B. Cartilage layer. *M*, Cartilaginous matrix; *h*, Chondrocyte. *Fl*, Fibrils. *gg*, Glycogen granules. *Lp*, Lipid droplet.



F 8 A S mpl squ m u cell (rrow) f u d in the l ft port f the st bu t be (see F g 2 C) wh h m co t ct ppo t p thell l rf ce These cell d not co t n secret ry gr l B Cubo dal pith li m f d l the sam re



flat and conta fewer cilia. Ciliated cell; SC, Secretory cell containing dark granules; gr Glycogen gra les. B, High power iew f dark secretory gra les. DG Dark granule; UM Unit membrane G Golg pparatus; D, Desmosome. C, Electronmicrograph of transitional rea between tubal lumen nd middle ea mucosa. SD Dark granulated secretory cell Ciliated cell / Fibroblast; Ca Capillary; ch, Chondrocyte

short cell processes. The nucleus was located in the center of the cell The cytoplasm contained large amounts of glycogen granules, lipid droplets and small patches of fine fibrils Mitochondria were scant in number and small in size The Golgi apparatus was well developed In some chondrocytes there were rough endoplasmic reticula however in most cases these structures were not clearly seen

A network of fine fibrils composed the matrix of this cartilage. Sub-banded collagen was found immediately beneath the basement membrane of the epithelial lining but there were no traces of collagen in the cartilaginous matrix itself Concentric dense arrangements of fibrils were observed around the chondrocytes Occasionally particularly in glutaraldehyde prefixed specimens, there were empty spaces free of matrix in proximity to the uneven chondrocytic margins In osmium fixed specimens, the spaces were smaller or absent

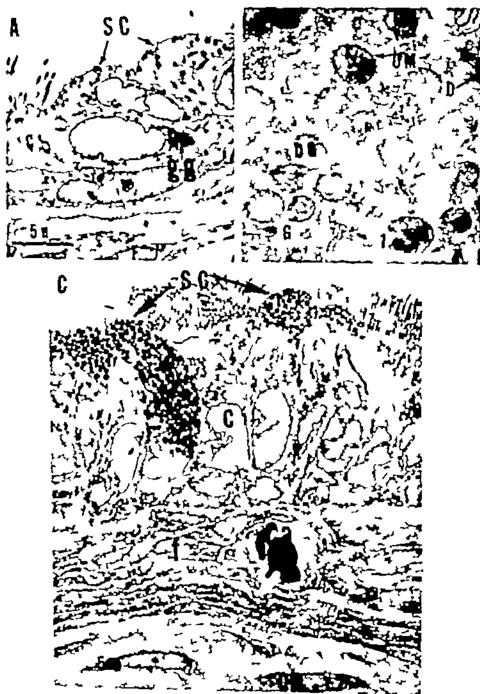
III *Transitional Area (Between Eustachian Tube and Tympanic Bulla)* (Figs 10 and 11)

The transition from the eustachian tubal orifice towards the tympanic bulla was from simple columnar epithelium to cuboidal and then simple squamous epithelium of the middle ear proper in that order (see drawing) There were two cell types (1) a ciliated cell, and (2) a darkly granulated cell

Columnar ciliated cells found in the area of the eustachian tubal orifice gradually became cuboidal cells with fewer cilia towards the middle ear mucosa These cells contained glycogen granules near the nucleus, the same pattern of glycogen distribution in the ciliated cells as in the eustachian tube

Tall columnar cells containing dark granules were at the tubal orifice and became cuboidal and flat towards the middle ear mucosa proper These dark granules were large in size, 1500–2700 Å but smaller and more electron-dense than those seen in goblet cells. They were abundant and usually located in the supranuclear region These granules contained a more distinct unit membrane as compared to mucigen granules in goblet cells. Another striking feature was the presence of abundant endoplasmic reticulum (lamellated arrangement) The Golgi apparatus was well developed The nuclei appeared infolded but were much less irregular than the nuclei in the goblet cells. Mitochondria were scant in number and when the cell was entirely filled with dark granules, they were found in a small area of the infranuclear region This cell also contained microvilli at its free

Fig. 10 A J nction between impl squamous cells, compri i g a maj part f middle ear and colum pithelium le di g toward the eusta hi n t be Ciliated cell ppear



flat and contain fewer cilia. Ciliated cell *SC*, Secretory cell containing dark granules *gg* Glycogen granules. B. High power view of dark secretory granules. *DG* Dark granule *UM* Unit membrane *G* Golgi apparatus *D* Desmosome. C. Electronmicrograph of transitional area between tubal lumen and middle ear mucosa. *SG*, Dark granulated secretory cell Ciliated cell *f* Fibroblast *Ca*, Capillary *h* Chondrocyte.

29 — 673667

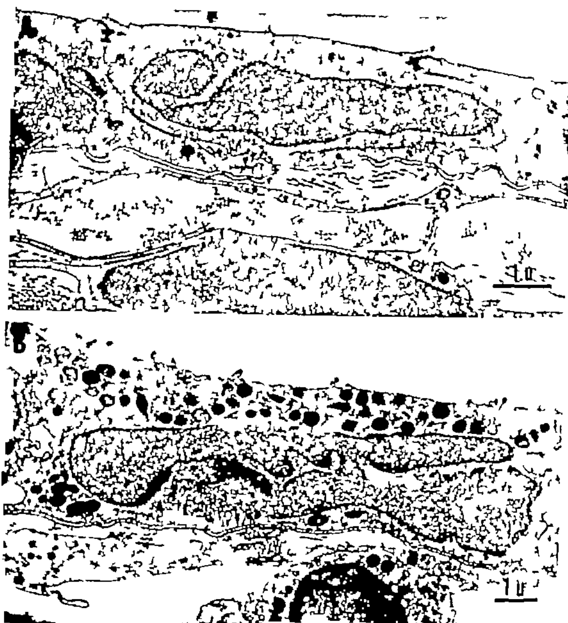


Fig 11 A Simple q mou cell with ut secret ry granules seen in middle ea mucosa B Same type of cell f und in middle ea mucosa containing dark secretory gra ules.

surface Occasionally two types of granules were found in a cell dark compact granules and light granules with a fibrillar network Even in the squamous cells at the end of the transition to middle ear mucosa, dark granules were occasionally observed

Middle ear mucosa distal to the eustachian tube was composed of simple *squamous epithelium Although ciliated cells were not generally present* here they were occasionally observed in small patches The squamous cell demonstrated *elongated cellular processes*. The *small amount of cytoplasm* contained few mitochondria and a poorly developed Golgi apparatus The nucleus was comparatively large and less infolded Microvilli were scant in number and small

DISCUSSION

Ciliated cells were found both along the lumen of the eustachian tube and in the middle ear mucosa adjacent to the tube. The distribution of ciliated cells in the middle ear mucosa and tympanic bulla varied to some extent from one guinea pig to another The epithelium lining the bulla consisted essentially of simple squamous epithelial cells, but occasionally was interspersed with ciliated cells and cuboidal cells containing large dark granules.

The coordinated movement of these cilia is not well understood at the present time. Engström & Wersäll (1952) suggested that the two central fibrillar portions or the central core is responsible for contractile ability of the motile flagella and cilia. Satir (1965) believed that the differences in the length of gill cilia filaments of fresh water mussels may be related to the recovery and effective beats. This change in length of the filaments would support either the filament contraction theory" (Gibbons & Grimstone 1960) or the "sliding filaments theory" (Hanson & Huxley 1955) The former theory assumes that the filaments are contractile therefore they can shorten alternatively to cause bending. The latter theory assumes that the ciliary filaments do not change length as the cilium beats, but that they may move past one another to allow the cilium to bend. The arrangement of the two central filaments and the basal *foot within the* cilium, generally oriented in one direction towards the lumen of the eustachian tube from the middle ear side agrees with the suggestion made by Fawcett (1961) concerning the direction of the effective stroke.

In the present study evidence is lacking that ciliated cells could convert into goblet cell as suggested in upper respiratory epithelium (Spoendlin, 1959) Rhodin (1959) has suggested that the basal cell might differentiate into either a ciliated or secretory cell in the trachea. This latter concept ppears more tenable since it seems unlikely that one mature cell type could convert into another p esumably functionally unrelated cell type. Large amounts of glycogen stored in ciliated cells suggest active carbohydrate metabolism

The presence of mucous glands in human middle ear mucosa in in flammatory conditions was reported (Friedmann 1956 Ojala, 1950) Glandular structures in the human have been identified in cases of idiopathic blue ear drum (Paparella & Lim) Metaplasia of epithelium into simpl glands in guinea pigs (Friedmann, 1955) and dogs (Senturia, Carr & Alvin, 1962) were lso observed. Sade (1966) reported that mucous secretory epithelium and glands exist in normal human middle ear mucosa w ll as in cases of serous otitis media. However further functional and morph logical studies should be done to identify the mechanisms involved in both tran dati e and exudative processes in order to understand better the pathogenesi of the different middle ear effusions.

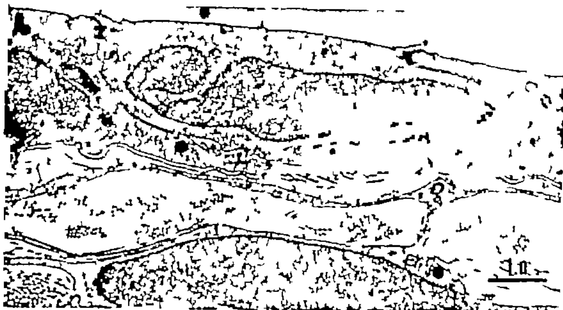




Fig 11 A Simple qu m us cell without secret ry gra ules seen in middl e r m cosa B S me type of cell f und in middle ear mucosa containing dark secretory gran les.

surface. Occasionally two types of granules were found in a cell dark compact granules and light granules with a fibrillar network Even in the squamous cells at the end of the transition to middle ear mucosa dark granules were occasionally observed

Middle ear mucosa distal to the eustachian tube was composed of simple squamous epithelium Although ciliated cells were not generally present here they were occasionally observed in small patches. The squamous cell demonstrated elongated cellular processes The small amount of cytoplasm contained few mitochondria and a poorly developed Golgi apparatus. The nucleus was comparatively large and less infolded Microvilli were scant in number and small

DISCUSSION

Ciliated cells were found both along the lumen of the eustachian tube and in the middle ear mucosa adjacent to the tube. The distribution of ciliated cells in the middle ear mucosa and tympanic bulla varied to some extent from one guinea pig to another. The epithelium lining the bulla consisted essentially of simple squamous epithelial cells, but occasionally was interspersed with ciliated cells and cuboidal cells containing large dark granules.

The coordinated movement of these cilia is not well understood at the present time. Engström & Wersäll (1952) suggested that the two central fibrillar portions or the central core is responsible for contractile ability of the motile flagella and cilia. Satir (1965) believed that the differences in the length of gill cilia filaments of fresh water mussels may be related to the recovery and effective beats. This change in length of the filaments would support either the "filament contraction theory" (Gibbons & Grimstone 1960) or the "sliding filaments theory" (Hanson & Huxley 1955). The former theory assumes that the filaments are contractile therefore they can shorten alternatively to cause bending. The latter theory assumes that the ciliary filaments do not change length as the cilium beats, but that they may move past one another to allow the cilium to bend. The arrangement of the two central filaments and the basal foot within the cilium, generally oriented in one direction towards the lumen of the eustachian tube from the middle ear side agrees with the suggestion made by Fawcett (1961) concerning the direction of the effective stroke.

In the present study evidence is lacking that ciliated cells could convert into goblet cells as suggested in upper respiratory epithelium (Spoendlin, 1959). Rhodin (1959) has suggested that the basal cell might differentiate into either a ciliated or a secretory cell in the trachea. This latter concept appears more tenable since it seems unlikely that one mature cell type could convert into another presumably functionally unrelated cell type. Large amounts of glycogen stored in ciliated cells suggest active carbohydrate metabolism.

The presence of mucous glands in human middle ear mucosa in inflammatory conditions was reported (Friedmann, 1956, Ojala, 1950). Glandular structures in the human have been identified in cases of idiopathic blue ear drum (Paparella & Lim). Metaplasia of epithelium into simple glands in guinea pigs (Friedmann, 1955) and dogs (Senturia, Carr & Alin, 1962) were also observed. Sade (1966) reported that mucous secretory epithelium and glands exist in normal human middle ear mucosa as well as in cases of serous otitis media. However further functional and morphological studies should be done to identify the mechanisms involved in both transudative and exudative processes in order to understand better the pathogenesis of the different middle ear effusions.

It is interesting to note that there were two secretory cells with different morphological characteristics, the goblet cell containing light secretory granules and the other cell containing dark granules The presence of mucous cells with dark granules was previously reported by Fawcett (1966) in the gastric mucosa of the bat Goblet cells which were found in the tube had secretory granules with a fine filamentous appearance These are identical in appearance to those seen in the gastrointestinal tract and in all other mucous secreting cells of the body However these darkly granulated cells in the transitional zone of the middle ear mucosa resemble the serous secreting cells which are found in the mixed glands at the pharyngeal end of the eustachian tube Moreover they resemble serous cells found in salivary glands (Kurtz, 1964) The dark granules might be an immature state of mucigen granules, which could ultimately change into light mature granules as suggested by our observation of single cells containing both types of granules (Fig 6 C) Still the possibility exists that these darkly granulated cells may be serous secreting and may play a significant role in the pathogenesis of serous middle ear effusions.

ZUSAMMENFASSUNG

Die ultrastrukturellen morphologischen Einzelheiten der Paukenöffnung der Eustachischen Röhre und der Mittelohrschleimhaut in Meerschweinchen wurden untersucht Die Öffnung der Eustachischen Röhre umgeben von Hyalinknorpel, enthält geschichtetes ziliares Zylinderepithel Becherzellen und Basalzellen Schmale Gebiete von cuboiden Zellen und Plattenepithelzellen wurden in dem Spaltenteil der Eustachischen Röhre gefunden Die Schleimhautschicht des Mittelohres nahe der Mittelohröffnung der Eustachischen Röhre war charakterisiert durch die Anwesenheit von ziliarem Zylinderepithel durchsetzt mit dunklen granulierten Sekretionszellen Die Paukenhöhle war mit Plattenepithelzellen gedeckt mit oder ohne sekretorische Granula Die mögliche morphologische Rolle dieser dunklen granulierten Zellen wurde diskutiert.

REFFRENCES

BEZOLD, F and SIEBENMANN F 1908 The anatomy f the e st chian tube In *The Text Book of Otology fo Phy icians and Student* Trans. by Holli ger J E. H Colegro Co Chicago Ill.

BUCH, N H nd JORGENSEN M B 1964 Eusta hian tube and middl ear *Arch Otolaryng* (Chic.) 79 472.

ENGSTRÖM H and WERSÄLL, J 1952 Som p inciples in the tructure of ibratil cells *Ann Otol* 61 1027

EUSTACHIUS, B., 1562 Epistl on th organ f hearing Trans. in 1944 by Gra s, G and G lant M *Arch Otolaryng* (Chic) 40 123.

FARRIOR, J G 1943: Hi t path logi con id rati ns i tre tm nt f the eust hi t be *Arch Ot laryng* (Chic) 37 609

FAWCETT D 1961 Cili and fl g lla In *Th Cell Bioch mi try Phy iology nd M phology* Ed. by Bra het, J and A E. Mirsky Ac demic Press, N Y Vol 2, p. 217

— 1966 *The Cell An Atlas f Fine Stru ture* W B. Saund rs C p 263

FRIEDMANN, I 1955 The comparati pathology of otiti media—e perimental nd human. *J Laryng* 69 588.

— 1956 The pathology of otiti media. *J Clin. Path.*, 9 229

GIBBONS, I. R., nd GRIMSTONE, A. V 1960 On flagella structure in certai flagellates. *J Biophys. Biochem Cytol* 7 697

G ES, G O., d EDWARDS, L. F 1944: The eustachia tube *Arch Ot laryng* (Chi) 39 339

GRAVES, G O nd GALANTE, M E., 1944: Epistle on the organs f hearing by Bartholomaeus Eustachius. *Arch Otolaryng* (Chic) 40 123.

HANSON, J and H XLEY H. E., 1955 The tructural basi of contraction i striated muscle. *Symp. Soc Exp. Biol.*, 9 228.

HENLE, J 1866 *H ndbuch d Sy t matischen Anatomi d M nschen.* F Vieweg u. Sohn, Braunschw ig, V l 2, p. 752 Cit in "The eusta hia tube by Gra es, G O., nd Edw rds, L. F 1944 *Arch Otolaryng* (Chic.) 39 363.

KARNOVSKY M J 1961 Simple method for "stai ing w th l ad" t high pH in lectron microscopy *J Biophys Biochem. Cytol* 11 729

K RTZ, S M., 1964 The sali ry gl ds. I *Electro Microsc pic Anat my* Ed. by K rtz, S. M, Academic Press, N Y p. 97

LUFT J H., 1961 Improvement in epoxy resin embedding method. *J Biophy Biochem Cytol* 9 409

MILLONIG, G 1961 Further bserv tions phosphate buffer for osmium solutions in f xation *J Appl Physiol.*, 32 1637

M LLER, J 1842 *El m (f Physiology* Trans. by Baly W T ylor and Walton, London, 2nd Ed. Vol. 2, p 1264

OJALA, L., 1950 Co tribution t the physi logy of mastoid l cell formation. *A t Otolaryng* (Stockh.) 8 ppl. 86

PAPARELLA, M and LIM, D F thogenesi nd pathology of the "idiopathic blu ear drum. *Arch. Ot laryng* (Chic.) (I press.)

PROCTOR H. B., 1939 Abnormal pat ncy and normal physi logi state. *Arch Otolaryng* (Chic.) 30 212.

POLITZER, A 1892 The anatomical nd histological dissection of the huma ea I Th *N rmal and Diseased C nd l on.* Tra s. by Stone G Bailliere, Tindall d Cox, London, pp 227 nd 217

POL OCT L., nd BARR, D C., 1940 Histologic studies of the eustachia tube of ind idual w th good hearing *Trans Am Otol Soc* 31 41

RHODIN, J 1959 Ultrastruct re of the tracheal iliated mucosa i rat nd man. *Ann. Otol* 68, 964

R ST, L., 1937 Die Mitt l hrra mentwickl ng em 4. Embryonalmonat bi zum 10 Lebensjahr *Act Otolaryng* (Stockh) Suppl. 22

— *1937 M tt lohrra mentwickl ng und M ttelohrentzündung. Arch. Ohr nheilk* 45, 173

SADE J 1966 Middle ea mucosa. *Arch Otolaryng* (Chi) 84 137

— 1966 P tholog nd pathogenesi of serous otiti media. *Arch. Otolaryng* (Chic.) 84 297

SA IR, P 1963 Studies on cilia. III Examination of the distal region of the ciliary shaft nd the role f the f lament l motility *J Cell Biol* 26, 803

SCHW RZKART A., 1938 R ppraisal of ll ical and morphological lassification of tympa ic pores nd eustachia t be *Ann. Otol* 47 241

SENTURIA B H GARB, C D nd ALT R, E. C., 1962 Middle ear eff sions: Pathologic cha ge f the mucoperiosteum in the experimental nimal. *Trans. Am Otol. Soc.*, 95 33

S M NA F 1894 D ersten Anlagen on Mittelohrra m und Gehörknöchelchen des menschlichen Embry In de 4 bis 8 Woche *A ch Anat Physiol* (Leipzig) p. 355

SPOE DL N H 1953 Elekt onenmikroskopische Untersuchungen am Respiratorischen Epithel der oberen Luft ege *Pract. Ot Rhinolaryng* (Basel) 21 481

The present report describes the rate of RS virus isolations during the autumn 1965 study in ears showing different degrees of inflammatory signs, and compares the results with those previously obtained in spring 1965

MATERIAL

According to several observations, RS virus was prevalent in the city from early September to early December 1965 The material consists of infants and young children seen during the 48-day period from October 10 to November 29 1965 Only children with acute respiratory tract infection and fluid collection in one or both ears were selected for study The total number of subjects was 33 of whom 28 were in patients from the wards of the Hospital for Infectious Diseases, and 5 out patients from the Otolaryngological Policlinic According to criteria indicated elsewhere (Berglund & Stråhlmann 1967) 26 of the subjects had either pneumonia or bronchiolitis or both 4 bronchitis and 3 upper respiratory infection No less than 31 were being treated with antibiotics at the time of the middle ear puncture Chest x rays were taken of the in patients The age distribution was as follows

3 mo	–	<6 mo	14
6 mo	–	<1 yr	13
1 yr	–	<2 yrs	4
2 yrs.	–	<4 yrs.	2
Total no subjects			33

The subjects were divided into two groups (1) those whose throat swabs yielded RS virus and (2) those whose throat swabs did not yield RS virus.

METHODS

The technique of collecting throat swabs and middle ear aspirates for the isolation of virus and bacteria the preparation of U cell cultures, the technique of inoculating the cultures with virus isolation specimens and the handling of the inoculated cultures was identical to that of the spring study (Berglund, Salmivalli & Toivanen, 1966) Middle ear punctures were performed bilaterally on 27 children and unilaterally on 6 Secondary punctures were performed bilaterally on 5 children and unilaterally on 2 Only the results from the primary punctures will be considered in greater detail and indicated by tables

Identification of the RS virus isolates was carried out by a complement fixation (CF) (Berglund & Stråhlmann 1967) adenoviruses likewise by a CF (Berglund & Mäntyjärvi 1966) and herpes simplex viruses by a neutralization technique (Mäntyjärvi 1965)

Paired serum specimens obtained at intervals of 2–5 weeks were examined for CF antibody using the prototype Randall strain of RS virus as

TABLE 1 *Frequency of respiratory syncytial (RS) virus isolations from aspirates of ears with and without pronounced signs of inflammation in children with RS virus isolation positive throat swabs*

	Age in months		Ear drum reddened and/or bulging — No. ears		Ear drum pale and/or dull, rigid and/or normal position — No. ears	
Group	Range	Mean	Punctured	Virus isolation-positive	Punctured	Virus isolation-positive
1[a]	2–21	7	—		17	13 (76 %)
2[b]	3–38	8	20	6 (30 %)	14	5 (35 %)

[a] Comprising of 10 children (17 ears) from the spring 1965 RS virus outbreak.
[b] Comprising of 18 children (34 ears) from the autumn 1965 RS virus outbreak.

antigen. The technique was the same as that used in the spring study (Berglund, Salmivalli & Toivanen, 1966). The sera were also examined for CF antibody to the antigens of adeno-, cytomegalo-, influenza A, B and parainfluenza virus 1, 2 and 3, Eaton PPLO and parotitis virus.

RESULTS

Children from Whom RS Virus was Isolated from Throat Swabs

The group consists of 18 subjects (55%) out of the 33 studied. Sixteen were punctured bilaterally and 2 unilaterally. Seven (39%) had a positive virus isolation from one or both ears. Of the 34 aspirates, 11 (32%) were positive for RS virus. Fourteen (41%) of the ears gave an appearance similar to that described previously (Berglund, Salmivalli & Toivanen, 1966): the eardrum was pale, dull or lustrous, thin or slightly thickened, in normal position, rigid and with the reflex visible or invisible. Twenty ears (59%) showed additional signs of inflammation, such as redness and injection of varying intensity and/or bulging of the drum. Table 1 indicates that RS virus was recovered with about equal frequency from ears with slight middle ear inflammation (isolation rate 35%) and ears with additional inflammatory signs (isolation rate 30%). Table 1 also gives an indication of the considerably higher frequency (76%) with which RS virus was recovered from aspirates during the spring study and shows that the subjects of that study only displayed signs of slight middle ear inflammation. In dividing the subjects of Table 1 into 2 categories according to the eardrum findings, no attention was called to bacteria recovered from the aspirates.

Table 2 has been included to demonstrate in greater detail the dissimilarity in the frequencies with which virus was recovered from middle ear aspirates in the spring and autumn studies. The table only includes sub-

The present report describes the rate of RS virus isolations during the autumn 1965 study in ears showing different degrees of inflammatory signs, and compares the results with those previously obtained in spring 1965

MATERIAL

According to several observations, RS virus was prevalent in the city from early September to early December 1965 The material consists of infants and young children seen during the 48-day period from October 10 to November 29 1965 Only children with acute respiratory tract infection and fluid collection in one or both ears were selected for study The total number of subjects was 33 of whom 28 were in patients from the wards of the Hospital for Infectious Diseases, and 5 out patients from the Otolaryngological Policlinic. According to criteria indicated elsewhere (Berglund & Stråhlmann, 1967) 26 of the subjects had either pneumonia or bronchiolitis or both 4 bronchitis and 3 upper respiratory infection No less than 31 were being treated with antibiotics at the time of the middle ear puncture Chest x rays were taken of the in patients. The age distribution was as follows

3 mo – <6 mo	11
6 mo – <1 yr	13
1 yr – <2 yrs.	4
2 yrs. – <4 yrs.	2
Total no subjects	33

The subjects were divided into two groups (1) those whose throat swabs yielded RS virus and (2) those whose throat swabs did not yield RS virus.

METHODS

The technique of collecting throat swabs and middle ear aspirates for the isolation of virus and bacteria, the preparation of *U cell cultures, the* technique of inoculating the cultures with virus isolation specimens and the handling of the inoculated cultures was identical *to that of the spring* study (Berglund, Salmivalli & Toivanen 1966) Middle ear punctures were performed *bilaterally* on 27 *children and unilaterally on* 6 Secondary punctures were performed bilaterally on 5 children and unilaterally on 2. Only the results *from the primary punctures* will be considered in greater detail, and indicated by tables.

Identification of the RS virus isolates was carried out by a complement fixation (CF) (Berglund & Stråhlmann 1967) adenoviruses likewise by a CF *(Berglund & Mäntyjärvi* 1966) and herpes simplex viruses by a neutralization technique (Mäntyjärvi 1965)

Paired serum specimens obtained at intervals of 2–5 weeks were examined for CF antibody using the prototype Randall strain of RS virus as

TABLE 1 *Frequency of respiratory syncytial (RS) virus isolations from aspirates of ears with and without pronounced signs of inflammation in children with RS virus isolation positive throat swabs*

	Age in months		Ear drum reddened and/or bulging — No. ears		Ear drum pale and/or dull rigid and in normal position — No. ears	
Group	Range	Mean	Punctured	Virus isolation-positive	Punctured	Virus isolation-positive
1[a]	2–21	7	—		17	13 (76 %)
2[b]	3–33	8	20	6 (30 %)	14	5 (35 %)

[a] Comprising of 10 children (17 ears) from the spring 1965 RS virus outbreak.
[b] Comprising of 18 children (34 ears) from the autumn 1965 RS virus outbreak.

antigen. The technique was the same as that used in the spring study (Berglund, Salmivalli & Tolvanen, 1966). The sera were also examined for CF antibody to the antigens of adeno-, cytomegalo-, influenza A, B and parainfluenza virus 1, 2 and 3, Eaton PPLO and parotitis virus.

RESULTS

Children from Whom RS Virus was Isolated from Throat Swabs

The group consists of 18 subjects (55 %) out of the 33 studied. Sixteen were punctured bilaterally and 2 unilaterally. Seven (39 %) had a positive virus isolation from one or both ears; of the 34 aspirates, 11 (32 %) were positive for RS virus. Fourteen (41 %) of the ears gave an appearance similar to that described previously (Berglund, Salmivalli & Tolvanen, 1966); the eardrum was pale, dull or lustrous, thin or slightly thickened, in normal position, rigid and with the reflex visible or invisible. Twenty ears (59 %) showed additional signs of inflammation, such as redness and injection of varying intensity and/or bulging of the drum. Table 1 indicates that RS virus was recovered with about equal frequency from ears with slight middle ear inflammation (isolation rate 35 %) and ears with additional inflammatory signs (isolation rate 30 %). Table 1 also gives an indication of the considerably higher frequency (76 %) with which RS virus was recovered from aspirates during the spring study, and shows that the subjects of that study only displayed signs of slight middle ear inflammation. In dividing the subjects of Table 1 into 2 categories according to the eardrum findings, no attention was called to bacteria recovered from the aspirates.

Table 2 has been included to demonstrate in greater detail the dissimilarity in the frequencies with which virus was recovered from middle ear aspirates in the spring and autumn studies. The table only includes sub-

The present report describes the rate of RS virus isolations during the autumn 1965 study in ears showing different degrees of inflammatory signs, and compares the results with those previously obtained in spring 1965

MATERIAL

According to several observations, RS virus was prevalent in the city from early September to early December 1965 The material consists of infants and young children seen during the 48-day period from October 10 to November 29 1965 Only children with acute respiratory tract infection and fluid collection in one or both ears were selected for study The total number of subjects was 33 of whom 28 were in patients from the wards of the Hospital for Infectious Diseases, and 5 out patients from the Oto-laryngological Policlinic According to criteria indicated elsewhere (Berglund & Strâhlmann 1967) 26 of the subjects had either pneumonia or bronchiolitis or both 4 bronchitis and 3 upper respiratory infection No less than 31 were being treated with antibiotics at the time of the middle ear puncture Chest x rays were taken of the in patients. The age distribution was as follows

3 mo – <6 mo	14
6 mo – <1 yr	13
1 yr – <2 yrs	4
2 yrs. – <4 yrs.	2
Total no subjects	33

The subjects were divided into two groups (1) those whose throat swabs yielded RS virus and (2) those whose throat swabs did not yield RS virus.

METHODS

The technique of collecting throat swabs and middle ear aspirates for the isolation of virus and bacteria the preparation of U cell cultures, the technique of inoculating the cultures with virus isolation specimens and the handling of the inoculated cultures was identical to that of the spring study (Berglund Salmivalli & Toivanen, 1966) Middle ear punctures were performed bilaterally on 27 children and unilaterally on 6 Secondary punctures were performed bilaterally on 5 children and unilaterally on 2 Only the results from the primary punctures will be considered in greater detail and indicated by tables

Identification of the RS virus isolates was carried out by a complement fixation (CF) (Berglund & Strâhlmann 1967) adenoviruses likewise by a CF (Berglund & Mântyjärvi 1966) and herpes simplex viruses by a neutralization technique (Mantyjarvi 1965)

Paired serum specimens obtained at intervals of 2–5 weeks were examined for CF antibody using the prototype Randall strain of RS virus as

Table 1. [illegible] RS [illegible]

[illegible]			[illegible] No. ears		[illegible] No. ears	
Group	Place	Time	Punctured	Virus isolation positive	Punctured	Virus isolation positive
[illegible]	[illegible]		—			[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]

Consisting of [illegible] children ([illegible] ears) from the spring [illegible] RS virus outbreak.
Consisting of 13 children ([illegible] ears) from the autumn 1965 RS virus outbreak.

[illegible] The technique was the same as that used in the spring study (Berglund, Salmivalli & Toivanen, 1966). The sera were also examined for antibody to the antigens of adeno-, cytomegalo-, influenza A, B and parainfluenza virus 1, 2 and 3, Eaton PPLO and parotitis virus.

RESULTS

Children from Whom RS Virus was Isolated from Throat Swabs

The group consists of 18 subjects (33%) out of the 33 studied. Sixteen were punctured bilaterally and 2 unilaterally. Seven (39%) had a positive virus isolation from one or both ears; of the 34 aspirates, 11 (32%) were positive for RS virus. Fourteen (41%) of the ears gave an appearance similar to that described previously (Berglund, Salmivalli & Toivanen, 1966): the eardrum was pale, dull or lustrous, thin or slightly thickened, in normal position, rigid and with the reflex visible or invisible. Twenty ears (59%) showed additional signs of inflammation, such as redness and injection of varying intensity and/or bulging of the drum. Table 1 indicates that RS virus was recovered with about equal frequency from ears with slight middle ear inflammation (isolation rate 35%) and ears with additional inflammatory signs (isolation rate 30%). Table 1 also gives an indication of the considerably higher frequency ([illegible]%) with which RS virus was recovered from aspirates during the spring study and shows that the subjects of that study only displayed signs of slight middle ear inflammation. In dividing the subjects of Table 1 into 2 categories according to the eardrum findings, no attention was called to bacteria recovered from the aspirates.

Table 2 has been included to demonstrate in greater detail the dissimilarity in the frequencies with which virus was recovered from middle ear aspirates in the spring and autumn studies. The table only includes sub-

The present report describes the rate of RS virus isolations during the autumn 1965 study in ears showing different degrees of inflammatory signs, and compares the results with those previously obtained in spring 1965

MATERIAL

According to several observations, RS virus was prevalent in the city from early September to early December 1965 The *material consists* of infants and young children seen during the 48-day period from October 10 to November 29 1965 Only children with acute respiratory tract infection and fluid collection in one or both ears were selected for study The total number of subjects was 33 of whom 28 were in patients from the wards of the Hospital for Infectious Diseases, and 5 out patients from the Oto-laryngological Policlinic According to criteria indicated elsewhere (Berglund & Stråhlmann 1967) 26 of the subjects had either pneumonia or bronchiolitis or both 4 bronchitis and 3 upper respiratory infection No less *than 31 were being treated with antibiotics at the time of the middle ear* puncture Chest x rays were taken of the in patients. The age distribution was as follows

3 mo – <6 mo	14
6 mo – <1 yr	13
1 yr – <2 yrs.	4
2 yrs. – <4 yrs.	2
Total no subjects	33

The subjects were divided into two groups (1) those whose throat swabs yielded RS virus and (2) those whose throat swabs did not yield RS virus.

METHODS

The technique of collecting throat swabs and middle ear aspirates for the isolation of virus and bacteria the preparation of U cell cultures, the technique of inoculating the cultures with virus *isolation specimens* and the handling of the inoculated cultures was identical to that of the spring study (Berglund Salmivalli & Toivanen 1966) Middle ear punctures were performed bilaterally on 27 children and unilaterally on 6 Secondary punctures were performed bilaterally on 5 children and unilaterally on 2 Only the results from the primary punctures will be considered in greater detail, and indicated by tables

Identification of the RS virus isolates was carried out by a complement fixation (CF) (Berglund & Stråhlmann 1967) adenoviruses likewise by a CF (*Berglund & Mäntyjärvi 1966*) *and herpes* simplex viruses by a neutralization technique (Mantyjarvi, 1965)

Paired serum specimens obtained at intervals of 2–5 weeks were examined for CF antibody using the prototype Randall strain of RS virus as

The RS virus CF antibody titer of the acute serum was <1/4 in no less than 17 cases. Fifteen subjects showed a 4-fold or greater rise in titer and one showed titers of 1/32–1/32–1/16 Two twin brothers, 5 months old, apparently failed to develop significant amounts of antibody their titers were persistently <1/4 in the convalescent serum taken 39 days after the acute serum.

Two children developed 4-fold or greater rises in the adenovirus CF antibody titers at the time of RS virus infection, and 2 children closely after this.

Case reports

Case No 1 This 6-month-old boy was hospitalized on November 4 1965 with a 2-day history of cough, rhinitis, breathing difficulties and fever Penicillin treatment was initiated on the day of admission At the otological examination the next day the eardrums were pale and dull, thickened, rigid and in normal position. 0 1–0.2 ml clear thin fluid was aspirated from each ear The throat swabs and the right middle ear fluid yielded RS virus and *Streptococcus viridans* the left middle ear fluid RS virus only Four days after puncture, the right eardrum was normal and the condition of the left one unchanged The left ear was re-punctured and yielded about 0 1 ml clear fluid from which RS virus was recovered. RS virus, *Streptococcus viridans* and *Haemophilus influenzae* were isolated from the throat swabs. The clinical diagnosis was bronchiolitis, the x-ray diagnosis bronchopneumonia. Serum specimens obtained on November 8 and 22, and December 16, showed RS virus antibodies to a titer of <1/4 1/8 and 1/4 and adenovirus antibodies to a titer of 1/4 1/8 and 1/16, respectively

This case demonstrates the recovery of RS virus from 2 middle ear aspirates from the same ear obtained 4 days apart.

Case No 2 This 1 year 10-month-old girl was hospitalized for high fever and earache. Prior to admission she had been suffering from cough and rhinitis for several weeks. The ears were examined on the day of admission before the initi tion of antibiotic treatment The eardrums were dull and reddened. 0.2–0.3 ml exudate was obtained from each ear RS virus and *H emophilus influen ae* were recovered from the throat swabs and from both ears. After puncture there was a discharge from the ears. The clinical and x ray diagnosis was pneumonia. X-rays taken of the sinuses revealed a bilateral maxillary sinuitis. The RS virus antibody titer rose from <1/4 t 1/64

This case demonstrates the recovery of RS virus from both middle ear exudates of a child of ov r 1 year old showing proved bilateral bacterial otiti media with reddened eardrums.

Case No 3 This 3-year 2-month-old boy was seen at the Otolaryngological Policlinic for pain in the ears and a temperature of 39 C with a 5-day hist ry f cough and slight rhinitis. Tetracyclin treatment had been initiated one day before examination. The eardrums were reddened, slightly thick

TABLE 2 *Frequency of respiratory syncytial (RS) virus isolations from middle ear aspirates of children of 12 months or younger with RS virus isolation positive throat swabs*

Group	Age in months		Duration in days of the respiratory symptoms before puncture		Number of ears	
	Range	Mean	Range	Mean	Punctured	Virus isolation-positive
1	2–12	6	4–14	6.6	15	13 (87 %)
2*	3–11	6	3–10	6.3	24	6 (25 %)

Comprising of 9 infants from the spring 1965 RS virus outbreak.
Compri ing of 16 infants from the autumn 1965 RS virus outbreak.

jects for whom there was reliable information concerning the date of onset of the respiratory symptoms of the RS virus-associated illness. In order to render the material more uniform in age, it takes into consideration only subjects of 12 months old or younger As can be seen Table 2 does not afford an explanation for the high frequency of RS virus-positive aspirates in the spring study (87 %) as against the lower frequency of RS virus-positive aspirates in the autumn study (25 %) As the sampling and inoculation techniques were the same on both occasions the explanation for this phenomenon remains obscure The rate with which virus was recovered from throat swab specimens in cases of RS virus infection was almost identical in both studies as reported previously (Berglund Salmivalli & Toivanen 1966) 2 throat swabs were obtained from each child and the specimens used for the inoculation of the same number of tissue culture tubes It appeared that in the spring study both of the inoculated tubes were positive in 100 % of the cases, and in 94 % in the autumn study

Cultures were simultaneously inoculated with throat swab and aspirate specimens from the same subject. A comparison showed that the syncytial cytopathic changes almost invariably occurred earlier in the throat swab-inoculated cultures

Six children (11 ears) were re-punctured after an interval of a few days 8 aspirates, virus negative at the first puncture were also negative at the re puncture Two aspirates, virus positive at the first puncture had become negative at the re-puncture One aspirate virus-positive at the first puncture was still positive at the re-puncture 4 days later (case report No 1) The throat swabs of 5 of these 6 children still yielded virus at the time of the re puncture

The middle ear aspirates which yielded RS virus were obtained over a period of from 3–9 days after the onset of the respiratory symptoms.

Viruses other than RS virus were not isolated

higher during the spring study (76%) than during the autumn study (32%). Both times the isolation, inoculation and cell culture techniques were identical. More bacterial middle ear infections probably occurred in the autumn study, it is true, but on the other hand, the results indicate that RS virus may be recovered with about equal frequency from ears showing weak inflammatory signs and ears with reddended and bulging eardrums. At the time of the spring outbreak RS virus had not been prevalent in the community for 1 year and 2 months, whereas the interval between the spring and autumn outbreak was no more than 8 months. There is no doubt that the RS virus infections of the autumn children were more likely to be re-infections with an associated rapid development of neutralizing antibody, and it appears likely that the possible different rate of re-infections could explain the different isolation results. However, an assumption like this cannot be proved, since the rate of re-infections was unknown. Only one child was known with certainty to have experienced re-infection (case report No. 4); he participated in the autumn study and his middle ear aspirates were negative for virus.

Factors Contributing to Successful Virus Isolation

It never occurred that RS virus was recovered from middle ear aspirates, but not recovered from the throat swabs taken at the same time from the same subject. On the contrary it often happened that the aspirates were negative, but the throat swabs yielded virus, especially in the later course of the disease. To obtain a positive virus isolation from the aspirates it appears desirable, therefore, to perform the middle ear puncture at an early stage in the disease, and it appears self-evident that a large inoculum is more likely to be sufficient to infect the cell cultures than a small one. Further pre-requisites for successful isolations are: sensitive cells, the prevalence of RS virus in the community and a direct inoculation technique. The latter was used throughout our studies, but it is possible that RS virus could be isolated from middle ear aspirates also by the indirect inoculation technique. A useful requisite was a new-construction of Siegle's pneumatic speculum specially designed to demonstrate intratympanic mucus accumulation and a rigid eardrum in young infants with a narrow external acoustic meatus. In cases of bacterial otitis media, inoculated cultures were changed to fresh maintenance medium as soon as possible after the virus adsorption. This probably diminished the deleterious effect of bacterial toxins possibly present in the aspirate on the cell culture. Further routine fluid changes carried out in all cases were likely to accelerate the appearance and to increase the extent of the syncytial cytopathic changes.

ACKNOWLEDGMENTS

Our thanks are due to Miss Anja Pajesmaa for skilful technical assistance.

fection, so the presence of mucus inside the tympanum is not unexpected. The exact site of its formation is unknown It could be formed by the glands and mucus-producing cells normally seen in the walls of the tympanic ostium of the eustachian tube by the mucosa covering other parts of the tympanum or by the glands of the eustachian tube. In the latter case mucus would be mechanically conducted to the tympanum

Clinical Significance of the Middle Ear RS Virus-containing Mucus

The previous study (Berglund, Salmivalli & Toivanen 1966) indicated that the infant middle ear otitis associated with RS virus may heal without the development of more pronounced signs of inflammation, such as bulging or redness of the tympanic membranes The mild nature of the affection suggests that it is unlikely to cause more severe symptoms comparable to those to be seen in bacterial otitis media. The main clinical significance of the RS virus otitis appears to be to prepare the way for bacterial intervention According to various reports (Reilly *et al* 1961 Kapikian *et al* 1961 Tóth, Barna & Voltay 1965) injection or redness of the eardrum, probably a sign of bacterial superinfection, may occur in 17–50% of children with respiratory tract infection due to RS virus The bacteria possibly obtain entrance to the middle ear by spread per continuitatem or if mucus is mechanically conducted to the middle ear with the mucus It is not known by which mechanism RS virus otitis lowers the resistance of the middle ear against superinfection but it seems possible that destruction of the epithelium would help bacterial pathogens to penetrate it and invade the submucosal space It appears likely that lack of aeration and drainage may be one if not the most important factor contributing to aggravation of the symptoms of the bacterial inflammation

In the present study no less than 72% of the throat swab RS virus isolation positive, and 67% of the throat swab RS virus isolation negative children showed signs, such as bulging or redness of one or both drums of varying intensity suggestive of bacterial otitis media Among the ones whose throat secretions did not contain RS virus there were comparatively many (8 out of 15) showing RS virus CF antibodies to a high titer in their acute phase serum, indicating recent RS virus infection and a possible association between this and the actual otitis media

Future studies will show whether virus-containing mucus can be encountered in the middle ear in respiratory infections due to myxoviruses other than RS virus. Infections due to parainfluenza 3 virus have been reported to be accompanied by otitis media in 42% and infections due to parainfluenza 2 virus in 11% of the cases (Tóth *et al* 1965)

Variations in the Virus Isolation Frequency

We do not know why the number of virus isolations from middle ear aspirates of children with virus isolation positive throat swabs was so much

TABLE 1 *The results obtained from 150 tonsillar swab cultures*

Causative organism	No. of cases	
Beta hemolytic Streptococcus	13	8.6
Staphylococcus aureus	43	28.6
Pseudomonas aeruginosa	2	1.3
Escherichia	2	1.3
Achromobacter	2	1.3
Staphylococcus aureus and Beta hemolytic Streptococcus	1	0.6
Normal flora	87	58.0

cases (28.6 per cent) Of these 43 strains, 18 belonged to group A 1 to B, 2 to C, 1 to D and 1 to [illegible] It was not possible to identify the groups of 20 strains. Staphylococcus aureus occurred in 32 per cent, Pseudomonas aeruginosa in 1.3 per cent, and Escherichia in 0.6 per cent of the total number of cases. A polymicrobic infection with Staphylococcus aureus and beta hemolytic Streptococcus was encountered in 2 instances (1.3 per cent) Table 2 gives the full details of 150 cut surface cultures.

Table 3 is a comparison of the results obtained from the two cultures for each specific case. In 62 instances (41.4 per cent) the two cultures gave different results, and in 88 (58.6 per cent) the results were the same In 44 (29.3 per cent) of the 62 different results, a pure culture of pathogens was f und in the cut surface culture and no pathogens found in the swab culture In 11 cases (7.3 per cent) the situation was reversed, with pathogens occurring only in the swab culture. In the remaining 7 (4.6 per cent) the species of bacteria isolated from a specific case differed in the two cultures.

There was no significant difference between the 50 Staphylococcus aureus and 4 beta hemolytic Streptococcus strains isolated from cut surface cultures and the respective 44 and 14 strains isolated from swab cultures in their sensiti ity to different antibiotics. The disc sensitivity of the isolated bacteria t different antibiotics are given in Tables 4 and 5

TABLE [illegible] *Th re ults obtained from 150 tonsillar cut surface cultures*

Causative organism	No. of cases	
Beta hemolytic Streptococcus	43	25.6
Staphylococcus aureus	48	32.0
Pseudomonas aeruginosa	2	1.3
Escherichia	1	0.6
Staphylococcus aureus and Beta hemolytic Streptococcus	2	1.3
No pathogens	54	36.0

in half with sterile instruments and the same procedure was applied to the specimens taken from the cut surfaces.

To identify the groups of the isolated beta hemolytic streptococcus strains the precipitation test was carried out, using streptococci extract prepared by the Rantz and Randall method To prepare these extracts, strains were inoculated into 40 cc of Todd Hewitt broth in a flask and incubated at 37 C overnight At the end of this period the material was centrifuged and the precipitated microorganisms separated from the clear fluid 0.5 cc of physiologic saline was added to the precipitate and by gentle shaking a suspension of microorganisms prepared Subsequently the suspension was autoclaved at 121 C for 15 minutes, then centrifuged for the second time at high frequency to separate cellular debris and the clear fluid collected at the top was used in the precipitation test

In the identification of beta hemolytic streptococci groups, immune sera of A, B C, D E, F G K N and MG groups obtained from the Hoechst Pharmaceutical Company and stored in the refrigerator were employed The sera were diluted by adding 1 cc of sterile distilled water and gentle shaking

The precipitation test was carried out by the capillary tube method, employing special capillary tubes 90 mm in length with an internal diameter of 0 7–1 mm Diluted immune serum was drawn into the capillary tube up to a height of 2–3 cm whereupon the same amount of antigenic suspension was drawn up and the two liquids arranged in the center of the tube leaving a free space of 1 cm on both ends. When the antigenic suspension and immune serum were of the same group a precipitate was formed on their contacting surfaces within 10–15 minutes.

The pathogenicity of the isolated staphylococci strains was determined on the basis of pigmentation, the ability to produce plasma coagulase and ferment mannitol

The disc method was used in antibiotic sensitivity tests (Çetin *et al* 1964)

RESULTS

Of the 150 tonsillar swab cultures examined, 63 (42 per cent) contained pathogens Beta hemolytic streptococci were isolated in 13 cases (8 0 per cent) Of these 13 6 belonged to group A 1 to C and 1 to D In 5 cases the group identification was not possible Staphylococcus aureus occurred in 28 6 per cent Pseudomonas aureginosa in 1 3 per cent Escherichia in 1.3 per cent and Achromobacter in 1.3 per cent of the total number of cases. In one instance a polymicrobic infection with both Staphylococcus aureus and beta hemolytic Streptococcus was found Table 1 illustrates the results obtained from 150 swab cultures

Of the 150 cut surface tonsillar cultures examined 96 (64 per cent) contained pathogens. Beta hemolytic streptococci were isolated from 43

TABLE 5 *Disc sensitivity to different antibiotics of the isolated 59 beta hemolytic Streptococcus strains*

Tested antibiotic	No. of sensitive strains	%	No. of resistant strains
Penicillin	36	61.0	23
Streptomycin	35	59.3	24
Chloramphenicol	33	55.9	26
Tetracyclines	37–40	62.7–67.7	19–22
Erythromycin	36	61.0	23
Neomycin	45	76.2	14
Framycetine	37	62.7	22
Spiramycin	38	64.4	21
Polymyxin B	16	25.4	44
Bacitracin	15	23.4	44
Novobiocin	37	62.7	22
Kanamycin	46	77.9	13
Oleandomycin	47	79.3	14

In this series of 150 patients 51 per cent was younger than 10 years, 43 per cent was between 10–18 years and 6 per cent was older than 18 years.

The indications for tonsillectomy were the following. Repeated attacks of acute tonsillitis, with a temperature above 38 C, more than three times a year (encountered in 27 per cent of the cases). Tonsillar hyperthrophy to the extent of obstruction and difficulty in breathing. Evidence of persistent chronic infection. Half of the patients complained of sore throat and nasal obstruction, 9 per cent had low grade fever. The clinical examination revealed otitis media in 30 per cent and sinusitis in 2 per cent of the cases. 5 patients gave a history of scarlet fever, 2 of acute glomerulo-nephritis, 1 of acute rheumatic fever, 7 of diphtheria and 4 of various phthalmic complications thought to be due to focal infection. It is interesting to note that in the single case with a history of acute rheumatic fever and in one of the two cases with a history of acute nephritis no pathogens were found in the two cultures. Furthermore, Staphylococcus aureus was isolated from the second nephritis case. Beta hemolytic streptococci were isolated from two of the five cases with a history of scarlet fever and Staphylococcus aureus from one. The remaining two contained no pathogens.

DISCUSSION

It is generally accepted that ever since antibiotics came into use on a wide scale infections with potentially pathogenic bacteria have increased. On the other hand, there has also been a change in the incidence of the

TABLE 3 *A comparison of the results obtained from the two cultures for 150 tonsils*

No. of cases	Cut surface culture result	Swab culture result
43	No pathogens	No pathogens
31	Staphylococcus aureus	Staphylococcus aureus
11	Beta hemolytic Streptococcus	Beta hemolytic Streptococcus
16	Staphylococcus aureus	No pathogens
26	Beta hemolytic Streptococcus	No pathogens
6	Beta hemolytic Streptococcus	Staphylococcus aureus
6	No pathogens	Staphylococcus aureus
1	Staphylococcus aureus	Beta hemolytic Streptococcus
1	Staphylococcus aureus and beta hemolytic Streptococcus	No pathogens
1	No pathogens	Beta hemolytic Streptococcus
2	*Pseudomonas aeruginosa*	Pseudomonas aeruginosa
2	No pathogens	Escherichia
2	No pathogens	Achromobacter
1	Beta hemolytic Streptococcus and Staphylococcus aureus	Beta hemolytic Streptococcus and Staphylococcus aureus
1	Escherichia	No pathogens

The isolated Gram negative bacilli were resistant to most of the tested antibiotics except neomycin, framycetine polymyxin B and kanamycin

Most of the patients in this series had received intensive antibiotic treatment before they reported to our clinic. The drugs were administered mostly penicillin without identifying the causative organism and selecting the sensitive antibiotic and hence in the majority the treatment was of no avail

TABLE 4 *Disc sensitivity to different antibiotics of the isolated 94 Staphylococcus aureus strains*

Tested antibiotic	No. of sensitive strains	%	No. of resistant strains
Penicillin	13	13.8	81
Streptomycin	44	46 8	50
Chloramphenicol	54	57 4	40
Tetracyclines	34–38	36.1–40 4	56–60
Erythromycin	59	62	35
Neomycin	62	65 9	32
Framycetine	62	65.9	32
Spiramycin	39	41 4	55
Polymyxin B	37	39.3	57
Bacitracin	5	5.3	89
Novobiocin	43	45 7	51
Kanamycin	62	65.9	32
Oleandomycin	56	59.5	38

TABLE 5 *Disc sensitivity to different antibiotics of the isolated 59 beta hemolytic Streptococcus strains*

Tested antibiotic	No. of sensitive strains	%	No. of resistant strains
Penicillin	36	61.0	23
Streptomycin	35	59.3	24
Chloramphenicol	33	55.9	26
Tetracyclines	37–40	62.7–67.7	19–22
Erythromycin	36	61.0	23
Neomycin	45	76.2	14
Framycetine	37	62.7	22
Spiramycin	38	64.4	21
Polymyxin B	15	25.4	44
Bacitracin	15	25.4	44
Novobiocin	37	62.7	22
Kanamycin	46	77.9	13
Oleandomycin	47	79.3	14

In this series of 150 patients 51 per cent was younger than 10 years, 43 per cent was between 10–18 years and 6 per cent was older than 18 years.

The indications for tonsillectomy were the following Repeated attacks of acute tonsillitis, with a temperature above 38 C, more than three times a year (encountered in 27 per cent of the cases) Tonsillar hyperthrophy to the extent of obstruction and difficulty in breathing Evidence of persistent chronic infection. Half of the patients complained of sore throat and nasal obstruction, 0 per cent had low grade fever The clinical examination revealed otitis media in 30 per cent and sinusitis in 2 per cent of the cases. 5 patients gave a history of scarlet fever 2 of acute glomerulonephritis, 1 of acute rheumatic fever of diphtheria and 4 of various ophthalmic complications thought to be due to focal infection It is interesting to not that in the single case with a history of acute rheumatic fever and in one of the two cases with a history of acute nephritis no pathogens were found in the two cultures. Furthermore, Staphylococcus aureus wa isolated from the second nephritis case Beta hemolytic streptococci were isol ted from two of the five cases with a history of scarlet fever and Staphylococcus aureus from one. The remaining two contained no pathogens.

DISCUSSION

It i generally accepted that ever since antibiotics came into use on a wide scale infection with potentially pathogenic bacteria have increased. On th other hand, there has also been a change in the incidence of the

TABLE 3 *A comparison of the results obtained from the two cultures for 150 tonsils*

No. of cases	Cut surface culture result	Swab culture result
43	No pathogens	No pathogens
31	Staphylococcus aureus	Staphylococcus aureus
11	Beta hemolytic Streptococcus	Beta hemolytic Streptococcus
16	Staphylococcus aureus	No pathogens
26	Beta hemolytic Streptococcus	No pathogens
6	Beta hemolytic Streptococcus	Staphylococcus aureus
6	No pathogens	Staphylococcus aureus
1	Staphylococcus aureus	Beta hemolytic Streptococcus
1	Staphylococcus aureus and beta hemolytic Streptococcus	No pathogens
1	No pathogens	Beta hemolytic Streptococcus
2	Pseudomonas aeruginosa	Pseudomonas aeruginosa
2	No pathogens	Escherichia
2	No pathogens	Achromobacter
1	Beta hemolytic Streptococcus and Staphylococcus aureus	Beta hemolytic Streptococcus and Staphylococcus aureus
1	Escherichia	No pathogens

The isolated Gram negative bacilli were resistant to most of the tested antibiotics except neomycin framycetine polymyxin B and kanamycin

Most of the patients in this series had received intensive antibiotic treatment before they reported to our clinic. The drugs were administered, mostly penicillin, without identifying the causative organism and selecting the sensitive antibiotic and hence in the majority the treatment was of no avail

TABLE 4 *Disc sensitivity to different antibiotics of the isolated 94 Staphylococcus aureus strains*

Tested antibiotic	No. of sensitive trains	%	No. of resistant trains
Penicillin	13	13.8	81
Streptomycin	44	46 8	50
Chloramphenicol	54	57 4	40
Tetracyclines	34–38	36.1–40 4	56–60
Erythromycin	59	62.7	35
Neomycin	62	65 9	32
Framycetine	62	65 9	32
Spiramycin	39	41 4	55
Polymyxin B	37	39.3	57
Bacitracin	5	5.3	89
Novobiocin	43	45 7	51
Kanamycin	62	65.9	32
Oleandomycin	56	59.5	38

hemolytic streptococci were isolated from 56.2 per cent of the cut surface tonsillar cultures, the results of the two cultures were reported to be identical in 79.3 per cent of the cases (Holmes & Williams, 1958) Thus, we are inclined to conclude that superficial tonsillar cultures can be misleading in chronic tonsillitis.

ACKNOWLEDGMENTS

Our gratit de is due to the Hoechst Pharmaceutical Company for the donation of the immun sera used in the group identifications of the isolated streptococci

ZUSAMMENFASSUNG

Die Ätiologie der chronischen Tonsillitis wurde bei 150 Patienten untersucht. Die Kulturen aus dem Oberflächenabstrich und aus dem Oberflächenschnitt wurden bei jedem Patienten geprüft. 64% der untersuchten Fälle enthielten pathogene Keime De häufigst Krankheitserreger war der Staphylococcus aureus, und zwar i 33% der Kulturen. Der zw ithäufigst K im war der Streptococcus beta haemolyticus, und zwar in 30% Die meisten isolierten Staphylokokken waren gegen die üblichen Antibiotika resistent dagegen war di Mehrzahl der Streptokokken empfindlich. Di Resultate der Abstrich und Schnittkulturen waren in 58,6% identisch I 29,3% der Fälle war aber die Kultur vom Abstrich negati di vom Sch itt d gegen positi Die Oberflächenkultur bei der chronischen Ton illiti kann also zu unrichtigen F lgerungen führen

REFERENCES

CHRISTOFFERSSON, K., and RICHTNER, N. G. 1951 Cl ical, bacteriologic, nd pathoanatomic consideratio i chronic tonsillitis. *A t Otolaryng* (Stockh.) 39 102.

ÇETIN, E. T ANG, O KARAMAN Ö., ERSOY M and GENCE, H., 1964 State f susceptibility t ntibiotics of 832 bacterial strains isolated in Istanbul i 1960–1961 *Path. Microbiol* 27 34

HOLMES, M C., nd WILLIAMS, R. E. D 1958 Streptococcal i fections among childre in residential home I. Introduction nd defi ition The incidence of i fection. *J Hyg* (Lond.) 56 43.

KING, J T 1964 Refractory (Staphylococcic?) adenotonsillitis. A bacteriologic study *Laryngoscope* 74 734

POL ON L. M., nd CROWE, S. J 1929 Predominating orga isms found i cult res from tonsil nd adenoids. Observ tions fter 100 operations. *J.A.M.A* 92 952.

RA TZ, L. A., 1911 The hemolytic Streptococci Studies on the carrier stat i the Sa Francisco rea, with notes on the method of isolation nd serological lassification of these org isms. *J I fect Dis.*, 63 218.

ÖZEL, Ö., nd ANG, Ö., 1966 Gram negatif çomaklari etken ld ğu ji ak alari *Tü k Otolaryng Ars.*, 4 12.

Prof Dr Ö. Özel,
Mikrobiyoloji ve Salgi lar
Bilgisi Fakültesi, Tip Fakültesi Universit
Istanbul Turkey

Received October 12, 1966

causative organisms of some infections In accordance with the above statement the incidence of Staphylococcus aureus was found to be higher than that of beta hemolytic Streptococcus in this bacteriologic study whereas, in an earlier report (Polvogt & Crowe, 1929) based on 100 children with chronic tonsillitis, the same incidences were found to be 91 per cent for beta hemolytic Streptococcus and only 8 per cent for Staphylococcus aureus In a 1951 study (Christofferson & Richtner 1951) beta hemolytic streptococci were isolated from 25 per cent of the cases and staphylococci from 20 per cent The incidences obtained in this study are 30 per cent for the former and 33 per cent for the latter As can be discerned from the above before the general use of antibiotics beta hemolytic streptococci were the causative organisms in the majority of chronic tonsillitis cases The results of the antibiotic sensitivity tests carried out in this study offer confirming evidence to the foregoing As Tables 3 and 4 clearly show most of the Staphylococcus aureus strains isolated from this series of cases were found to be resistant to the commonly used antibiotics, whereas the majority of the isolated beta hemolytic streptococci was sensitive, though there was a slight decrease in the number of sensitive bacteria as compared to the results of earlier reports. Thus, we are inclined to believe that the random administration of the common antibiotics, without selecting the most sensitive one for each specific case, has led to the increase of the frequency of Staphylococcus aureus in chronic tonsillitis cases, as observed in this study

In this series of 150 patients, we encountered only 2 cases of polymicrobic infection In both of these, the causative organisms were Staphylococcus aureus and beta hemolytic Streptococcus. The few cases in which Gram negative bacilli were isolated show that, although infrequently these bacteria may be the etiologic agents of chronic tonsillitis, as well as acute tonsillitis (Özek & Ang 1966)

Of the 150 tonsils examined 96 (64 per cent) contained pathogen bacteria 52 per cent of the isolated pathogens was Staphylococcus aureus and 46 per cent was beta hemolytic Streptococcus In an earlier study (King 1964) based on 112 patients, the incidence of pathogens was reported to be 79 per cent and the frequencies of staphylococci and streptococci as 53 per cent and 23 per cent of the isolated pathogens, respectively

The results we obtained from 150 tonsillar swab cultures were in agreement with their respective cut surface tonsillar cultures in 58 6 per cent of the cases. This ratio was stated as 33 per cent (King, 1964) in a series of 24 patients However in 29.3 per cent of our cases pathogens were isolated from the cut surface cultures, but no pathogens were found in their respective swab cultures Whereas, in only 7 3 per cent of the cases the situation was the reverse The fact that beta hemolytic streptococci may be isolated from cut surface tonsillar cultures even though swab cultures gave a negative result was stressed in previous reports (Rantz, 1941 Holmes & Williams, 1958) In a series of 121 patients, where beta

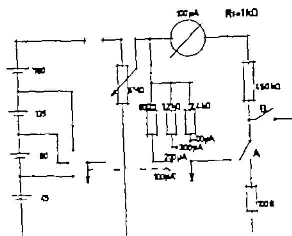


FIG. 1 Electrogustometer designed in Helsinki University Otolaryngological Hospital.

specified by him The stimulus range between 5 and 300 μA was divided logarithmically into 37 egu units. Krarup however does not refer to the experiments on which this scale and the choice of this unit has been based. His scale roughly gives a power function with an exponent of 0 4 (Fig 2)

As the experimental basis for the intensity function of electric taste could not be found in the literature, the authors undertook an experiment to measure this function.

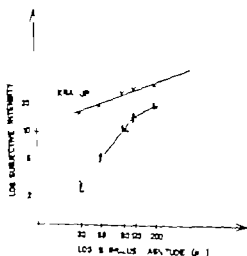


FIG. 2. The result of the present study plotted in log-log-coordinate system with the stimulus intensity in the abscissa and subjective taste magnitude in the ordinate. The black dots give the mean lines for each subject The open circles give the arithmetic mean of the results of all subjects. The results given by Krarup (1958) are also plotted in the coordinate system

Acta oto-laryngologica 63 462–466 (1967)

SUBJECTIVE SCALE OF ELECTRIC TASTE

T JAUHIAINEN Y ALLAS and J AHO
Helsinki Finland

From the Otolaryngological Hospital (Head Prof U Siirala) The University Helsinki

By means of magnitude estimation the intensity function of electric taste was measured Electrically induced taste sensation grows as the 1.2 power of current intensity when d c stimuli are used and the kind of electrodes specified A new electric gust unit is proposed being equivalent in strength to one gust of saline solution

Since the time of Sulzer (1754)and Volta (1816) electric stimulation of the taste receptors has been used in clinical and experimental studies of taste Determination of the sensation threshold for electric taste has proved to be a reliable and quick method in assessment of the chorda tympani function

In addition to threshold determination, measurement of the intensity function of electric taste is of interest "Intensity function means the growth of sensation magnitude with an increase in stimulus intensity During the past few decades intensity functions have been measured for a number of prothetic psychophysical continua and it has been demonstrated that they obey the power law (Stevens, 1961)

In the gustatory modality intensity functions for the four taste qualities have been measured by Lewis (1948) and Beebe-Center & Waddell (1948) using chemical stimulation According to their results, the intensity of subjective taste sensation (ψ) grows as a power (n) of the concentration of taste solution (φ) according to the equation

$$\psi = k\ \varphi$$

For the exponent n which determines the slope of the function in a log-log-coordinate system the following values are given sucrose 1 3 salt 1.3, and saccharine 0 8 (Stevens, 1961) and salt 1.59 (Ekman 1961)

On the basis of the results of Lewis (1948) a subjective taste unit gust" was defined, 1 gust representing the sensation magnitude of a sucrose solution of 1 g sucrose in 100 ml water This 1% sucrose solution corresponds in sensation to a 0 16% saline solution

Presenting a method for electric taste testing, Krarup (1958) proposed a subjective scale for electric taste and defined a unit for it the egu" (electric gust unit) whereby one egu represented the subjective intensity of a taste sensation obtained by a current of 5 μA when using the electrodes

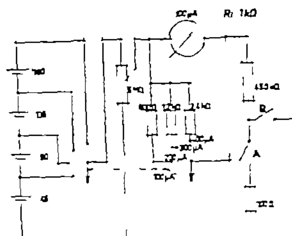


FIG. 1 Electrogustometer designed i H lsinki University Otolaryngological Hospital.

specified by him The stimulus range between 5 and 300 μA was divided logarithmically into 37 egu units. Krarup, however does not refer to the experiments on which this scale and the choice of this unit has been based. His scale roughly gives a power function with an exponent of 0 4 (Fig 2)

As the experimental basis for the intensity function of electric taste could not be found in the literature, the authors undertook an experiment to measure this function.

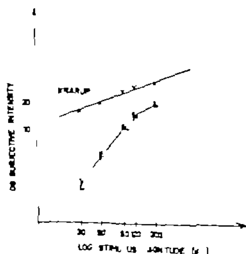


FIG. 2. The results of the present study plotted in log-log-coordinate system with the stimulus intensity in the abscissa and subjective taste magnitude in the ordinate. The black dot giv the mean alues for each subject. The open circles give the arithmetic mean of the results of 11 subjects. The results gi en by Krarup (1958) are also plotted in the coordinate system.

Acta oto-laryngologica 63 462–466 (1967)

SUBJECTIVE SCALE OF ELECTRIC TASTE

T Jauhiainen, V Allas and J Aho
Helsinki, Finland

From the Otolaryngological Hospital (Head Prof U Siirala) The University Helsinki

By means of magnitude estimation the intensity function of electric taste was measured Electrically induced taste sensation grows as the 1.2 power of current intensity when d.c. stimuli are used and the kind of electrodes specified A new electric gust unit is proposed being equivalent in strength to one gust of saline solution.

Since the time of Sulzer (1754)and Volta (1816) electric stimulation of the taste receptors has been used in clinical and experimental studies of taste *Determination of the sensation threshold for electric taste has proved* to be a reliable and quick method in assessment of the chorda tympani function

In addition to threshold determination measurement of the intensity function of electric taste is of interest Intensity function means the growth of sensation magnitude with an increase in stimulus intensity During the past few decades intensity functions have been measured for a number of prothetic psychophysical continua and it has been demonstrated that they obey the power law (Stevens, 1961)

In the gustatory modality intensity functions for the four *taste qualities* have been measured by Lewis (1948) and Beebe-Center & Waddell (1948) using chemical stimulation According to their results, the intensity of subjective taste sensation (ψ) grows as a power (n) of the concentration of taste solution (φ) according to the equation

$$\psi = k \cdot \varphi^n$$

For the exponent n which determines the slope of the function in a log log-coordinate system the following values are given sucrose 1.3 salt 1.3 and saccharine 0 8 (Stevens, 1961) *and salt 1.59 (Ekman 1961)*

On the basis of the results of Lewis (1948) a subjective taste unit gust" was defined 1 gust representing the sensation magnitude of a sucrose solution of 1 g sucrose in 100 ml water This 1% sucrose solution corresponds in sensation to a 0 16% saline solution

Presenting a method for electric taste testing, Krarup (1958) proposed a subjective scale for electric taste and defined a unit for it the "egu (electric gust unit) whereby one egu represented *the subjective intensity* of a taste sensation obtained by a current of 5μA when using the electrodes

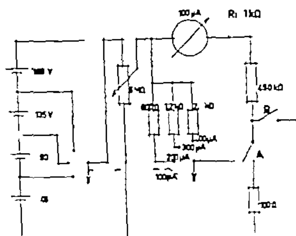


FIG. 1 Electrogust meter designed in Helsinki University Otolaryngological Hospital

specified by him The stimulus range between 5 and 300 μA was divided logarithmically into 37 egu units. Krarup, however does not refer to the experiments on which this scale and the choice of this unit has been based. His scale roughly gives a power function with an exponent of 0,4 (Fig. 2)

As the experimental basis for the intensity function of electric taste could not be found in the literature the authors undertook an experiment to measure this function

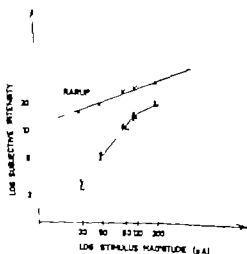


FIG. 2. The results of the present study plotted in a log log-coordinate system with the stimulus intensity in the abscissa and subjective taste magnitude in the ordinate. The black dots give the mean values for each subject. The open circles give the arithmetic mean of the results of all subjects. The results given by Krarup (1958) are also plotted in the coordinate system.

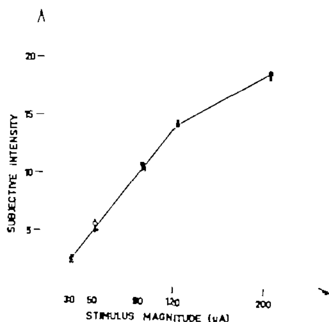


Fig 3 The results of the present study plotted in a lin r coordinate system with the axes of stimulu intensity nd subjecti taste magnitud

METHODS

For electric taste stimulation an electrogustometer designed and con structed in the Helsinki University Otolaryngological Hospital was used A circuit diagram and an illustration of the device is given in Figs. 1 and 4 *The microammeter provided direct reading of the d c current which went* through the subject s tongue Two metal electrodes of stainless steel were used They had a tip diameter of 0.5 cm and were separated 1 0 cm from each other During the experiment the electrode was placed by the subject himself on the tip of the tongue

The observers, six of the hospital personnel were asked to assess the sensation magnitude of the randomly presented taste stimuli in respect of a standard stimulus intensity of 90 A giving a subjective taste sensation defined as "10 By the method of magnitude estimation (Stevens, 1961) *numerical estimates were obtained of five stimulus intensities* The standard was repeated a few times between the test stimuli and was also given as a blind" stimulus among the other four spaced on both sides of the standard

In each session the observers gave their estimates of ten presentations of each test stimulus. Thus 50 estimates were obtained in a session Each observer served six times for the experiment In addition matching experi ments to a chemical standard of 1 gust of saline solution were conducted with the constant method to get a reference value for the electric sensa tion unit

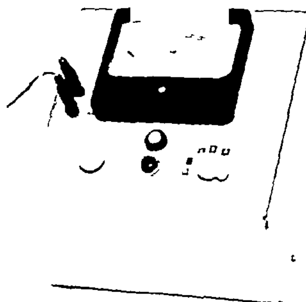


Fig. 4

RESULTS

Th results are plotted in a log log-coordinate system in Fig. 2. The means f the magnitude estimations provide roughly a straight line up to the stimulus intensity of 120 μA. The slope of this function has the value f 1.2. Th slope decreases above 120 μA and obtains the value of 0.5. For comparison Fig. 2 also provides the function given by Krarup with the exponent of 0.4.

If the function obtained in the present study is plotted in a linear coordinate system, as in Fig. 3, nearly a linear function results.

In the cross-quality m tching experiments the mean value of electric stimulus intensity which corresponded with 1 gust of saline solution was 15 μA.

DISCUSSION

The result presented above provide evidence for the fact that electric taste grows as the 1.2 power of stimulus intensity (in μA when d.c. stimuli are used). The exponent of the power function agrees well with the exponent obtained by chemical stimuli, such as sucrose and saline.

The change of the slope of the intensity function at 120μA may mean either that the maximum of subjective taste sensation is being approached, or that two receptor systems, taste receptors as well as tactile receptors,

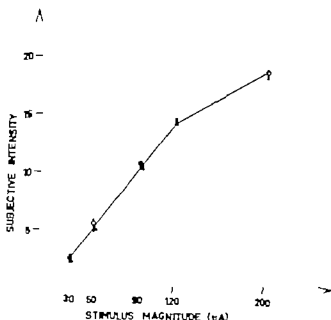


Fig. 3 The results of the present study plotted in a linea coordinate system with the axes of stimulus intensity and subjectiv taste magnitude

METHODS

For electric taste stimulation an *electrogustometer designed and con* structed in the Helsinki University Otolaryngological Hospital was used. A circuit diagram and an illustration of the device is given in Figs. 1 and 4 The microammeter provided direct reading of the d c. current which went through the subject s tongue Two metal electrodes of stainless steel were *used They had a tip diameter of 0.5* cm and were *separated 1 0* cm *from* each other During the experiment the electrode was placed by the subject himself on the tip of the tongue

The observers, six of the hospital personnel were asked to assess the sensation magnitude of the randomly presented taste stimuli in respect of a standard stimulus intensity of 90μA giving a subjective taste sensation defined as "10 By the method of magnitude estimation (Stevens, 1961) numerical estimates were obtained of five stimulus intensities The standard was repeated a few times between the test stimuli and was also given as a 'blind stimulus among the other four spaced on both sides of the standard

In each session the observers gave their estimates of ten presentations of each test stimulus Thus 50 estimates were obtained in a session Each observer served six times for the experiment In addition matching experi ments to a chemical standard of 1 gust of saline solution were conducted with the constant method to get a reference value for *the electric sensa* tion unit.

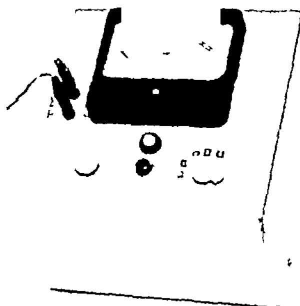


FIG. 4

RESULTS

The results are plotted in a log log-coordinate system in Fig 2. The mean of the magnitude estimations provide roughly a straight line up to the stimulus intensity of 120 μA The slope of this function has the value of 1.2. The slope decreases above 120 μA and obtains the value of 0.5 For comparison Fig. 2 also provides the function given by Krarup with the exponent of 0 4

If the function obtained in the present study is plotted in a linear coordinate system, as in Fig 3 nearly a linear function results.

In the cross-quality matching experiments the mean value of electric stimulus intensity which corresponded with 1 gust of saline solution was 1 μA.

DISCUSSION

The results presented above provide evidence for the fact that electric taste grows a the 1.2 power of stimulus intensity (in μA when d.c. stimuli are used) The exponent of the power function agrees well with the exponent obtained by chemical stimuli, such as sucrose and saline

The change of the slope of th intensity function at 120μA may mean either that th maximum of subjective taste sensation is being approached, or that two receptor ystems, taste receptors as well as tactile receptors,

of the tongue are being stimulated The threshold for tactile sensitivity falls into this stimulus intensity range

The results provide a basis for a revised electrical gust unit which is equivalent in subjective strength to one gust of saline solution This electrical gust is obtained by stimulation with 15 μA

ZUSAMMENFASSUNG

Es wird die Beziehung zwischen der Stärke (R) der elektrischen Reizung der Zunge und der Grösse (E) der Geschmacksempfindung untersucht. Für die Intensitätsfunktion $E-k\ R$ findet sich ein Exponent n 1 ? unter der Voraussetzung, dass Gleichstromreize und die angegebenen Elektroden benutzt werden Es wird eine neue Masseinheit (egu) für den elektrisch ausgelösten Geschmack vorgeschlagen die in der subjektiven Stärke einem Gust Kochsalzlösung entspricht.

REFERENCES

BEEBE-CENTER, J G and WADDELL, D 1948 A general psych logical scale of taste *J Psych l* 26 517

EKMAN G 1961 Methodological note on scales of gustat ry intensity *Scand J Psychol* 2 185

KRARUP B 1958 A method for clinical taste examinati ns. *Acta Otolaryng* (Stockh.) 49 294

LEWIS, D R 1948 Psychological scales of taste *J Psychol* 26 437

STEVENS, S S 1961: The psychophysics f sensory function. In *Sensory communication* (ed W Rosenblith) p. 1 Wiley & Sons, New York.

SULZER, J G 1754 Recherches sur l origine des s ntiments agréables et desagréables. 3 Part Des plaisirs des sens. In: K. Ak d Wi s., Berlin, *Hi t ire de l'Académie R yale de Sciences et Belles Lettres Mémoires*. C. Phil Spec Berlin H ude t Spener Libraire d la Cour d l Académi Royale Tom 8 Cited by G von Békésy in *J Appl Physiol* 19 1105, 1964

VOLTA, A 1816 *Colle ione dell'oper del cav* Tome 2, Part 198 Firenz Cited by E v n Skramlik Physi logi des Geschmacksinnes. In *Handbuch der n rmalen und pathologisch n Physi logie* (ed. A Beth *et al*) Bd. 11/I Spring Berlin.

The Ot laryngological Hospital
The University H lsinki Finland

Received December 9 1966

Acta oto-laryngologica 63, 467 478 (1967)

RABBIT SNOUT GROWTH AFTER RESECTION OF CENTRAL LINEAR SEGMENTS OF NASAL SEPTAL CARTILAGE

B. G. Sarnat and M. R. Wexler
Los Angeles, Calif., U.S.A.

From the Department of Plastic Surgery and Otolaryngology, Division of Surgery and Research Institute, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles

Central sections, ranging in width from 3 to 6 mm and in length from 9 to 15 mm were removed from the cartilaginous nasal septum in 21-day old rabbits. Within six weeks postoperatively a lack of forward growth of the upper face and malocclusion of the incisors were noted. The postoperative survival was 16 weeks. Postmortem gross findings revealed that in the experimental animals the snout was shorter and smaller with a relative mandibular prognathism. The nasal and premaxillary bones were shorter and the nasal cavity and piriform aperture were smaller than in the control animals. After the central continuity of the septal cartilage had been interrupted there was a dissipation of the interstitial growth force expressed in part in the overlapping of the margins and in the lessened dorsal and forward growth of the snout. A relationship exists between the site and amount of cartilaginous nasal septum resected and the location and extent of the ensuing growth arrest of the snout.

INTRODUCTION

In one series of young growing rabbits, varying amounts of the septovomeral region including septal cartilage, vomer and premaxilla were resected (Wexler & Sarnat, 1961). In a second series, relatively large amounts of only septal cartilage were resected (Sarnat & Wexler, 1966). In both groups the postoperative findings were striking and comparable. They consisted essentially of a markedly shorter, smaller, tapered snout with a deflection of the dorsum in an anterior direction. The nasal bones and cavity, as well as the piriform aperture, were considerably smaller than normal. The incisors were in malocclusion, malshaped, and over-erupted.

The purpose of this study was to determine in young growing rabbits the effects of central linear discontinuity of the nasal septal cartilage upon growth of the snout. The anatomical structures and their relationships have been reported previously (Figs. 1 and 2) (Sarnat & Wexler, 1966).

This investigation was supported in part by research grant HD 00179 from the National Institute of Child Health and Human Development, U.S. Public Health Service, and a grant from the Florence B. Gerard Research Fund.

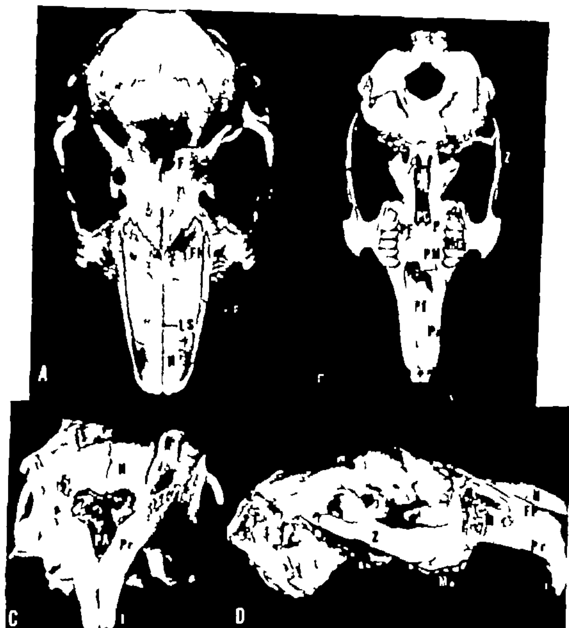


FIG 1 Photographs of n rmal adult rabbit cranium A, d rsal B, tral C, frontal D, lateral views F f ntal bone *FN* frontonasal uture *FP* fro t l proces f premaxilla *I* labial incisor *I* ll gu l i isor *IF* inci e f ram n *IS*, intern al uture *M* maxilla *Mo*, premolars nd m l rs N nasal bo e *P* pal tine bone *PA* pirif rm aperture *PC*, posteri r choan *PF* p latine foramen *PM* palati e proces of ma illa *PP* pal tin proces of prem ll *P* prem lll *Z* zyg matic arch (From W I M. R nd Sa nat B G 1961 Rabbit n ut growth Effect of i jury to the septov meral regi n *A ch Ot laryng* 4 303–318)

MATERIAL AND METHODS

Eighteen growing New Zealand albino rabbits three weeks of age were used because of the long snout and its rapid rate of growth Their weights ranged from 230 to 450 g

The animals were *secured on an operating board in the supine position*

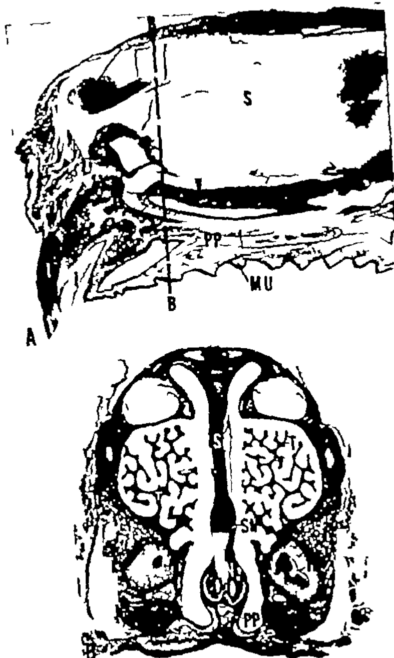


Fig. 2 Photomicrographs of A, sagittal, and B, transverse (taken at approximately line BB) sections of snouts of 28-day-old unoperated-on rabbits. *I*, labial incisor; *L*, lingual incisor; *IB*, basal end of incisor; *MU*, palatal mucosa; *PP*, palatine process of premaxilla; *S*, septum; *SV*, septovomeral joint; *T*, maxilloturbinate; *V*, vomer; *VN*, vomeronasal organ. (Original ×6.) (From Wexler, M. R. and Sarnat, B. G. 1961. Rabbit snout growth. Effect of injury to the septovomeral region. *Arch. Otolaryng.* 74: 305–313.)

The face and snout were cleansed with an antiseptic solution A 2% solution of procaine hydrochloride was injected into the submucosa in the sulcus between the upper incisors and lip for local anesthesia Then, an approximately 1.5 to 2 cm transverse incision was made through the mucosa between the upper incisors and the lip The tissues were elevated from the premaxilla, and entrance was gained into the nasal cavity In six rabbits, septal cartilage and mucous membrane sections ranging from 3 to 6 mm in width and 9 to 15 mm in length were resected with preservation of the surrounding borders A similar procedure was performed upon six operated-on control animals except that no septal cartilage was resected The mucosal wound margins were approximated and sutured with no 5–0 black silk. The animals were then returned to their mothers. Six animals were unoperated-on controls. The rabbits were weaned at approximately six weeks of age and then fed standard rabbit ration *ad libitum*

The postoperative survival was 16 weeks. A lethal dose of pentobarbital sodium was injected directly into the heart The weights at death ranged from 2850 to 3600 g. Immediately after death the heads were severed and then fixed in 70% ethyl alcohol Subsequently further dissection was done and the skulls were sectioned in the left parasagittal plane Photographs were taken

RESULTS

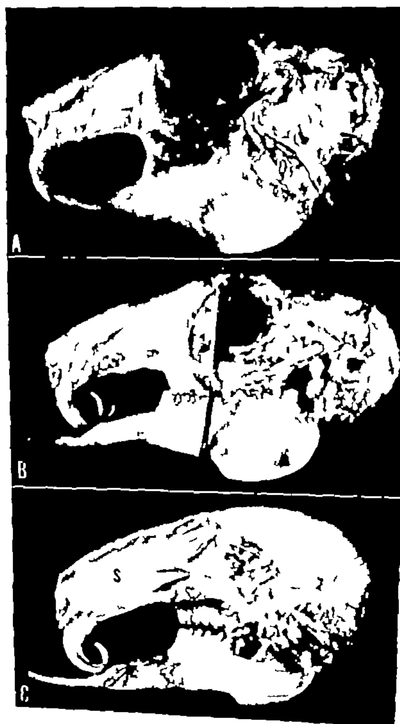
Antemortem observations

A lack of forward growth of the upper face was noted within six weeks in the experimental animals. Although this was associated with overeruption and malocclusion of the incisors in some rabbits, it was not found in others. In one of the operated-on control animals there was overeruption and malocclusion of the incisors, but growth of the snout was not affected.

Postmortem observations

Changes noted in the dissected skulls of the experimental animals were anterior to the orbits, zygomas and molars. Whereas the snout in the unoperated on animal was the prominent part of the anterior face and larger than the anterior mandible this was not true in the experimental rabbit (Figs. 3 4 and 5) There was a definite deflection of the dorsum

FIG 3 Postmortem lat ral and p rasagittal view photographs of skulls of perated on control rabbit nos. 6 (A) d 7 (B a d C) The urgical procedure was carried out up to resection of septal cartil g at 21 day f age The animal were killed at 133 days of ag Not the occlu ion f the incisors in A nd the malocel l n f the incisors in B and C. In C n t the intact nasal cartilagin n septum S Th dors l and entral bord rs of the snout are appro im t ly parall l


A
B
S
C

of the snout in an anterior direction beginning anterior to the frontonasal suture This was in contrast to the smoothly curved dorsum of the control animals. In comparison with the operated-on control animals the snout when viewed from the side, was tapered and shorter The snout from above was shorter The end of the snout was less high in the dorsoventral direction From below the palate and the incisive foramen were shorter From in *front, the nasal aperture was smaller*

The nasal bones were shorter less wide and less high, particularly toward the anterior end than those of the control animals. The nasal bones converged toward the premaxilla with nasal height and volume reduced. The premaxilla and its frontal process were also shorter

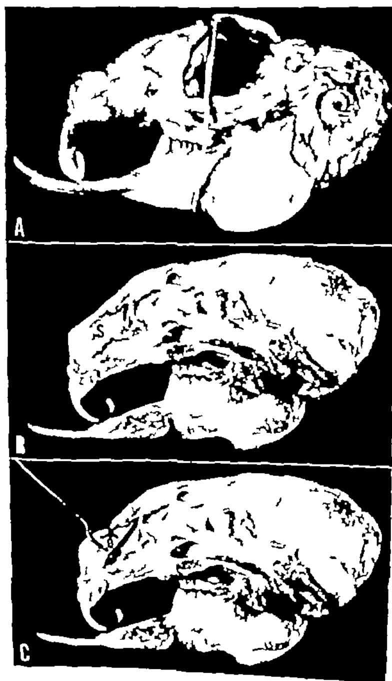
Examination of the parasagittally sectioned crania revealed the extent of the nasal septum and its relation to the snout in the operated-on control animals (Fig 3) *and the relation of the extent of the septal defect to the* deformity of the snout in the experimental animals (Figs. 4 and 5) The beginning of the downward deflection in an anterior direction of the nasal bones was correlated with the posterior border of the septal defect. In some animals no apparent or relatively little septal defect was noted on cursory examination Upon further study however and after the overlapping margins of the septum were retracted the true extent of the septal defect could be evaluated (Fig 4)

In animal no 4 the segment of cartilage resected was approximately 4 × 12 mm At the time of death the size of the defect was approximately 3 × 25 mm (Fig 5 C) Note that the defect is parallel to the nasal bone and the hard palate In animal no 2 the segment of cartilage resected was *approximately 5 × 9 mm At the time of death the size of the defect was* approximately 3 × 16 mm (Fig 4 C) Note that the defect is in an oblique direction to the nasal bone and hard palate and extends downward anteriorly Also note that where the defect is horizontal (Fig 5 C) nasal height is more affected and where the defect is in the oblique direction nasal length is more *affected (Fig 4 C)*

DISCUSSION

In a previous experiment extensive amounts of nasal septal cartilage were resected in young growing rabbits (Sarnat & Wexler 1966) A severe

Fig. 4. Postm rt m lat ral (*A*) and parasag tt l (*B* d *C*) vi w *photograph* of skull of rabbit no 2 whi h had an approximat ly 5 9 mm segment of sept l cartilage resected at 21 day *of g* nd wa k lled t 133 day f ag In \ not th h rter narrow r nout, the declination f the dorsum *in an ate l direct1 n so* that it con erges toward the pal t a compared w th operated control anim ls in Fig 3 Also note th marked overgrowth nd m locel si n f the incisors I B n ignifica t sept l d fect is n ted but in C *the cart l gi ou erl p ( ) i* retracted d n bl qu l nea sept l d fect pproximat *ly 3 × 16 mm i* obvi us. *S* cart l gi sal eptum See Fig 5


A
S
B
C

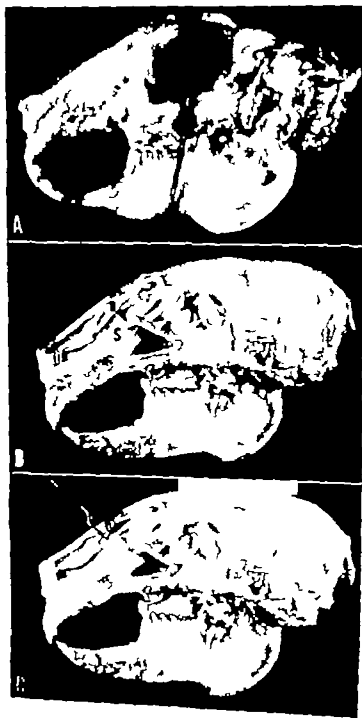
growth arrest of the snout resulted with a secondary relative mandibular prognathism and a marked malocclusion of the incisors (Fig 6) A relationship was noted between the extent of the septal defect and the extent of the deformity of the snout This raised the question of the role of the growing and expanding nasal septal cartilage upon growth of the snout.

With this in mind the present experiment was designed to produce considerably less trauma to the septal cartilage but still interrupt its central continuity In *animals nos 2 and 4 although* windows were produced in the cartilaginous nasal septum, at postmortem they could be noted better by retraction of the overlapping cartilage After the window was made, apparently the cartilage continued to grow but its expansive interstitial force was dissipated in this region This is particularly well demonstrated in the following two animals In no 4 the fissure is parallel to the dorsum and nasal height is more affected than nasal length. In no 2 however the fissure is in an oblique direction and nasal length is more affected than nasal height

The incisors are teeth of continuous growth and eruption and take on the general form of a logarithmic spiral with a lateral shear The double set of upper incisors distinguishes the rabbit as a lagomorph from rodents which have only one set of upper incisors When growth of the snout falls enough behind growth of the mandible the upper and lower incisors no longer remain in occlusion and overerupt in bizarre forms (Figs. 4 and 6) In other experimental animals where snout length was not as severely affected occlusion was relatively normal (Fig 5) Consequently it was concluded that the malocclusion was related to failure in anterior growth of the snout and not to trauma in the region of the basal end of the incisors at the time om the original surgery In one operated-on control animal with no arrest of growth of the snout a severe malocclusion of the incisors occurred (Fig 3 B and C) No explanation is given for this.

Increase of the cartilaginous nasal septum in height length and thickness is *by both interstitial and perichondrial growth* The latter includes the circumferential and lateral borders When extensive amounts, including circumferential borders of septal cartilage were removed, both interstitial

FIG. 5 Postn ortem l t ral (A) nd parasagitt l (B and C) iew ph tograph of skull of rabbit n 4 which had an ppro imately 4 12 mm segme t f sept l cartilag resected at 21 d y of age nd w s kill d at 133 day of g In A, ot the mewhat horte narrowe nout, th declination l n teri directi n of the dors m so that it con erges t ward the palat a compared with operated-on co trol a imals in Fig 3 Also note that the incisors re i occlu i n. In B a defect of th cartilagi u septum i n ted t d nd a o erhang f cartilage t o In C th overha g (o) is retracted posing line r ppro imat l 3 23 mm septal defect parall l t the dors m Note in Fig 4 C (rabbit n 2) with the septal d fect in the oblique direct on, at *growth in l ngth and f cial m loccl i n re m re severel* ffected than in thi rabbit with a horizontal septal d fect *S*, cart l gi ou n sal septum


A
S
B
C

and circumferential perichondrial growth were affected (Wexler & Sarnat, 1961) *In a few animals* which expired at the time of or shortly after surgery postmortem examination revealed that approximately 60 to 75% of the cartilaginous portion of the septum was removed Consequently it was surprising to find that in the animals with 118 days postoperative survival the surgical defect represented only approximately 30% to 40% of the septum This can be explained, probably on the basis that the rest of the nasal septum continued to grow generally and the defect also may have become actually smaller as a result of local growth

When a linear central window was created primarily interstitial growth of cartilage was affected Although the height of the cartilaginous defect remained approximately the same as at the time of the septal resection 112 days *previously there was an overlap of the superior and inferior* borders (Figs 4 and 5) Dorsal height of the snout was affected In contrast, *the longitudinal defect of the cartilaginous nasal septum was approximately* twice that of the originally created defect In accord with this, growth in length of the snout was not greatly affected. It would be of interest to know the relative contributions of interstitial and perichondrial growth to increase in size of the cartilaginous nasal septum What is the growth pattern? Studies with tritiated thymidine could be of value

ZUSAMMENFASSUNG

Die zentralen Durchschneidungen — 3 bis 6 mm weit und 9 bis 15 mm lang — wurden der knorpeligen Scheidewand der Nase in 21 Tagen alten Kaninchen entnommen Sechs Wochen nach der Operation wurde eine mangelhafte Entwicklung am oberen Gesicht sichtbar und Missokklusion der Schneidezähne be- *obachtet Die Kaninchen überlebten 16 Wochen nach der Operation* Nach dem Tode hat man gefunden dass in den experimentellen Tierchen die Schnauze kürzer und kleiner war und dass die Kinnbacken eine vorspringende Kieferbildung hatten Die Knochen der Nase und des Oberkiefers waren kürzer und die Nasenhöhle wie auch die piriforme Apertur waren *kleiner als in normalen* Tierchen Nachdem die zentrale Kontinuität der Lamina dorsi nasi cartilaginis septodorsalis unterbrochen wurde wurde *auch die Auflösung der zwischen* räumigen Entwicklungskraft sichtbar im Zusammenhang mit der Ausdehnung der *Ränder und verringerter dorsaler und* vorderer Entwicklung der Schnauze

F a. 6 Antem rtem l t ral front l d dorsal (ret uched) view photograph f rabbit whi h had a mi r m unt of the nasal septum remo ed (no 4) and a *th* rabbit which had a maj mou t of th nasal septum rem ed (16) t 21 d ys f ag Not *th ma ked co tra t J f l l* ppe rance Animal n 4 ha a rel ti ly ormal l ng t pered f ce where a imal n 16 h h rt tubb rounded f ce with n ind ntati bov the nost il (l t ral iew) nd n rerupted lower l iso (From S rnat, B G a d W l M R 1966 Growth f th f ce d j ws fte resect n f the septal cart lage in th rabbit *Am J Anat 118* 755–767)


4
18
4
18
4
18

Except for the paper by Curry (1937) who studied only one subject, no systematic analysis has hitherto been reported dealing with the possible relation between the dimensions of the ventricle and the pitch In the subject studied by Curry the height of the laryngeal ventricle was at its minimum at lowest and highest pitches

In planimetric studies of lateral roentgenograms of the ventricle during respiration Flach (1964) found that the average size of the ventricle was larger in singers with good voices than in subjects with voices of poor quality indicating that the ventricle might have an acoustic influence upon the human voice

Since the vocal fold forms the floor of the laryngeal ventricle, there is close correlation between the variation in length of the fold and of the ventricle Several workers in this field have studied the relation between the frequency of tone and the length of the vocal folds and have shown *that the increase in frequency is accompanied by a systematic lengthening* of the vocal folds (Kirikae, 1943 Sonninen 1954 and 1956 Hollien 1960 and others) This correlation should of course, also apply to the laryngeal ventricle but a perusal of the literature failed to reveal any systematic investigation to check this assumption It would also be of interest to elucidate the effect of the upward tilting of the folds described by Hollien & Curtis (1962)

As to the level of the laryngeal ventricle during phonation the larynx is occasionally found to move cranially with increasing pitch (Parmenter Trevino & Bevans, 1933 Faaborg Andersen & Sonninen, 1959 Hollien & Curtis, 1962 and Keenan & Barrett 1962) but in the well trained singer it seems not to move appreciably (Frommhold & Hoppe, 1965) On the other hand cinefluorographic observations have been reported indicating interindividual variations in the movement pattern of the larynx during phonation (Shelton Bosma & Sheets 1960)

Since no anthropometric data are available on the laryngeal ventricle it was thought legitimate to study the absolute dimensions with special *reference to the changes which might occur during change in pitch* and the present investigation is concerned with the dimensions found in the lateral roentgenogram

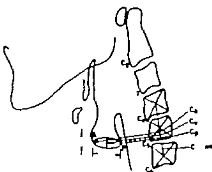
MATERIAL AND METHOD

The material consisted of 41 apparently healthy male medical students, aged 20–22 None of them were amateur or professional singers

(a) X ray technique

A Siemens Heliophos-Tutomat was used for taking the roentgenograms.[1] The distance between the X ray anode and the median plane of the head

[1] We thank D Jan Gårtne f generou help with the collect *of the mat ri l d* in taking th roentgen grams.



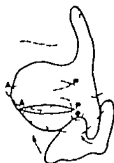


FIG. 1. FIG. 2.

FIG. 1 Schematical drawi g from the lateral roe tgenogram f the neck and the laryngeal entricl A = the most terior point of the entricle; P = the most posterior point of the entricle l = the length f the ntricle; h = the height of the ventricle; C line = *the Cervical line* connecting the central points of the cervical vert bral bodies. C_a = the projection point of the point A on the C line; C_p = the projection point of the point P on the C-line C_c = the projection point of the central point of the entricle on the C-li e.

FIG. 2. The shift f the lary geal entricl during increase in frequency f tone

was 153 cm, and that between the median plane and the film plane was 9 cm These distances, which gave an enlargement of approximately 6% of th image were kept constant The exposure time was 0 1 sec and the voltage 00 kV This apparatus was fitted with a "head positioner" By means of a "pointer" the head was placed in the Frankfort plane and well fixed so that it could not be moved in any direction In this way it was always possible to place the head of a given subject in the same position from one occasion to another This method proved just as good as the use of the best prevalent cephalometers available (for details see Hjortsjö *et al* 1954)

Lateral roentgenograms were taken of the region of the neck during *quiet respiration* at the end of the expiratory phase, and during phonation of the vowel æ" at three different pitches. The subjects were given the different frequencies from a tone generator and were asked to phonate t medium intensity corresponding to the intensity level of normal con versation. The subjects were divided into two groups, group A (28 subjects) phonating with the frequency of 100 and 300 cps, and group B (13 subjects) with the frequency of 125 225 and 325 cps.

(b) Measurements

The contours of the laryngeal ventricle and the cervical vertebral bodies in the lateral roentgenograms were traced on paper in which a line called

the cervical line (the C-line) was drawn, connecting the central points of the vertebral bodies. The C-line served as reference for measuring the movement of the laryngeal ventricle The reference lines are given in Fig 1

On each drawing the following data were recorded

1 Anterior posterior length (*l*) and height (*h*) of the laryngeal ventricle

2 Perpendicular distances *from the most anterior and most posterior* points of the laryngeal ventricle to the C-line (A Ca and P-Cp) and the distance between the projection of these points on the C-line (Ca Cp)

3 The perpendicular projection of the central point of the laryngeal ventricle on the C line (Cv) was marked and the position of this point was defined during quiet respiration and at the different pitches recorded

RESULTS

Group A

The mean length of the laryngeal ventricle at the end of the expiratory phase of respiration was 15 mm At the frequency of 100 cps there was no significant change in the length of the ventricle At the frequency of 300 cps the mean length of the ventricle increased to 21 mm In two cases, however the length remained unchanged compared with the length at respiration *The mean height* of the laryngeal ventricle was 2 mm during respiration At the frequency of 100 cps it increased to 3 and at 300 cps to 4 mm

Group B

The mean length of the laryngeal ventricle at the end of the expiratory phase of respiration was 13 mm At the frequency of 125 cps the mean length increased to 17 mm In one case however the laryngeal ventricle became 2 mm shorter and in one case the length remained unchanged At 225 cps the mean length of the ventricle increased to 21 mm, and for all the subjects there was a more or less pronounced lengthening varying

TABLE 1 *Mean length (l) and mean height (h) of the laryngeal ventricle at respiration and at different pitches (cf Figs 3 and 4)*

Experimental Group	Respiration	100 cps	125 cps	225 cps	300 cps	325 cps
Mean length, mm						
A	14 9	15.3	—	—	20 6	—
B	13.0	—	16.6	20 9	—	20.4
Mean height, mm						
A	2.3	3.3	—	—	3.6	—
B	6	—	4.4	5.1	—	3.8

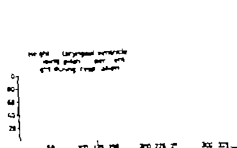


Fig. 3.

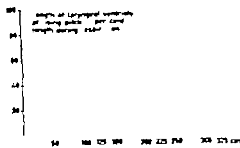


Fig. 4.

Fig. 3 The relation between the height of the laryngeal ventricle and the frequency of tone (cf Table 1) O = group A; ● = group B.

Fig. 4. The relation between the length of the laryngeal ventricle and the frequency of tone (cf Table 1) O = group A; ● = group B.

between 3 and 10 mm At 325 cps no further increase was observed in the mean length of the ventricle (Table 1 and Fig. 4)

The mean height of the laryngeal ventricle was 3 mm during respiration. At the frequency of 125 cps it increased to 4 mm and at 225 cps there was a further increase to 5 mm. At 325 cps, on the other hand the height decreased, the mean value being 4 mm (Table 1 and Fig 3)

The location of the laryngeal ventricle during respiration in group A and group B was generally on a horizontal level with the 5th cervical vertebra. In most of the subjects the position of the ventricle during respiration was the same as during phonation at frequencies of 100 and 125 cps. When changing from respiration to phonation at 225 cps (group B) the ventricle moved upwards in 6 cases, whereas in 4 cases it remained unchanged and in 3 cases it even moved downwards. When changing from respiration to phonation at the frequency of 300 cps the position of the

Table 2 *Vertical shift of the laryngeal ventricle (Co) during phonation at different pitches as compared to the position during quiet respiration (cf Fig 1)*

p.s.	Upward movement	Downward movement	Unchanged position
100	2	16	10
125	3	7	3
225	6	3	4
300	8	2	18
325	8	—	5
—			

the cervical line (the C-line) was drawn connecting the central points of the vertebral bodies The C-line served as reference for measuring the movement of the laryngeal ventricle The reference lines are given in Fig 1

On each drawing the following data were recorded

1 Anterior posterior length (l) and height (h) of the laryngeal ventricle

2 Perpendicular distances from the most anterior and most posterior points of the laryngeal ventricle to the C-line (A-Ca and P-Cp) and the distance between the projection of these points on the C-line (Ca-Cp)

3 The perpendicular projection of the central point of the laryngeal ventricle on the C-line (Cv) was marked and the position of this point was defined during quiet respiration and at the different pitches recorded.

RESULTS

Group A

The mean length of the laryngeal ventricle at the end of the expiratory phase of respiration was 15 mm At the frequency of 100 cps there was *no significant change in the length of the ventricle At the frequency* of 300 cps the mean length of the ventricle increased to 21 mm In two cases, however the length remained unchanged compared with the length at respiration *The mean height* of the laryngeal ventricle was 2 mm during respiration At the frequency of 100 cps it increased to 3 and at 300 cps to 4 mm

Group B

The mean length of the laryngeal ventricle at the end of the expiratory phase of respiration was 13 mm At the frequency of 125 cps the mean length increased to 17 mm In one case however the laryngeal ventricle became 2 mm shorter and in one case the length remained unchanged At 225 cps the mean length of the ventricle increased to 21 mm and for all the subjects there was a more or less pronounced lengthening varying

TABLE 1 *Mean length (l) and mean height (h) of the laryngeal ventricle at respiration and at different pitches (cf Figs 3 and 4)*

Experimental Group	Respiration	100 cp	125 cps	225 cps	300 cp	325 cps
Mean length mm						
A	14 9	15.3	–	—	20.6	–
B	13.0	–	16 6	20 9	—	20 4
Mean height mm						
A	2.3	3.3	–	—	3.6	–
B	–6	—	4.4	5.1	—	3 8

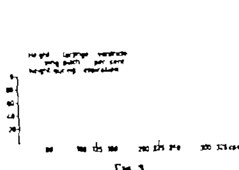


Fig. 3.

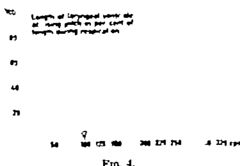


Fig. 4.

Fig. 3. The relation between the height of the laryngeal ventricle and the frequency of tone (cf. Table 1). ○ = group A; ● = group B.

Fig. 4. The relation between the length of the laryngeal ventricle and the frequency of tone (cf. Table 1). ○ = group A. ● = group B.

between 3 and 10 mm. At 325 cps no further increase was observed in the mean length of the ventricle (Table 1 and Fig. 4).

The mean height of the laryngeal ventricle was 3 mm during respiration. At the frequency of 125 cps it increased to 4 mm and at 225 cps there was a further increase to 5 mm. At 325 cps, on the other hand, the height decreased, the mean value being 4 mm (Table 1 and Fig. 3).

The location of the laryngeal ventricle during respiration in group A and group B was generally on a horizontal level with the 5th cervical vertebra. In most of the subjects the position of the ventricle during respiration was the same as during phonation at frequencies of 100 and 125 cps. When changing from respiration to phonation at 225 cps (group B) the ventricle moved upwards in 6 cases, whereas in 4 cases it remained unchanged and in 3 cases it even moved downwards. When changing from respiration to phonation at the frequency of 300 cps the position of the

Table 2. *Vertical shift of the laryngeal ventricle (Cv) during phonation at different pitches as compared to the position during quiet respiration (cf. Fig. 1)*

c.p.	Upward movement	Downward movement	Unchanged position
100	2	16	10
125	3	7	3
225	6	3	4
300	8	2	12
325	8	—	5

the cervical line (the C-line) was drawn connecting the central points of the vertebral bodies The C-line served as reference for measuring the movement of the laryngeal ventricle The reference lines are given in Fig 1

On each drawing the following data were recorded

1 *Anterior posterior length* (*l*) and height (*h*) of the laryngeal ventricle.

2 Perpendicular distances from the most anterior and most posterior points of the laryngeal ventricle to the C-line (A Ca and P-Cp) and the distance between the projection of these points on the C-line (Ca-Cp)

3 The perpendicular projection of the central point of the laryngeal ventricle on the C-line (Cv) was marked and the position of this point was defined during quiet respiration and at the different pitches recorded.

RESULTS

Group A

The mean length of the laryngeal ventricle at the end of the expiratory phase of respiration was 15 mm At the frequency of 100 cps there was no significant change in the length of the ventricle At the frequency of 300 cps the mean length of the ventricle increased to 21 mm In two cases, however the length remained unchanged compared with the length at respiration *The mean height* of the laryngeal ventricle was 2 mm during respiration At the frequency of 100 cps it increased to 3 and at 300 cps to 4 mm

Group B

The mean length of the laryngeal ventricle at the end of the expiratory phase of respiration was 13 mm At the frequency of 125 cps the mean length increased to 17 mm In one case however the laryngeal ventricle became 2 mm shorter and in one case the length remained unchanged At 225 cps the mean length of the ventricle increased to 21 mm, and for all the subjects there was a more or less pronounced lengthening varying

TABLE 1 *Mean length* (*l*) *and mean height* (*h*) *of the laryngeal ventricle at respiration and at different pitches* (*cf Figs 3 and 4*)

Experimental Group	Respiration	100 cps	125 cps	225 cps	300 cps	325 cps
Mean length mm						
A	11 9	15.3		—	20 0	—
B	13 0	–	16 6	20.9	—	20.4
Mean height, mm						
A	2.3	3.3	–	—	3.0	–
B	2.0	—	4 4	5 1	—	3.8

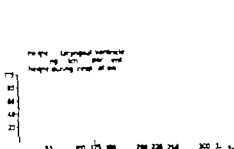


Fig. 3.

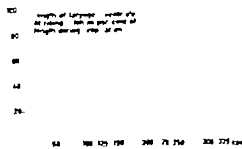


Fig. 4

Fig. 3 The relation between the height of the laryngeal ventricle and the frequency of tone (cf Table 1) O = group A ● = group B.

Fig. 4 The relation between the length of the laryngeal ventricle and the frequency of tone (cf Table 1) O = group A ● = group B.

between 2 and 10 mm At 325 cps no further increase was observed in the mean length of the ventricle (Table 1 and Fig 4)

The mean height of the laryngeal ventricle was 3 mm during respiration. At the frequency of 125 cps it increased to 4 mm and at 225 cps there was a further increase to mm At 325 cps, on the other hand, the height decreased, the mean value being 4 mm (Table 1 and Fig. 3)

The location of the laryngeal ventricle during respiration in group A and group B was generally on a horizontal level with the th cervical vertebra. In most of the subjects the position of the ventricle during respiration was the same as during phonation at frequencies of 100 and 125 cps. When changing from respiration to phonation at 225 cps (group B) the ventricle moved upwards in 6 cases, whereas in 4 cases it remained unchanged and in 3 cases it even moved downwards. When changing from respiration to phonation at the frequency of 300 cps the position of the

Table 2. *Vertical shift of the laryngeal ventricle (Cv) during phonation at different pitches as compared to the position during quiet respiration (cf Fig 1)*

cps	Upward movement	Downward movement	Unchanged position
100	2	16	10
125	3		3
225	6	3	4
300	8	2	18
325	8	—	6

the cervical line (the C-line) was drawn connecting the central points of the vertebral bodies The C-line served *as reference for measuring* the movement of the laryngeal ventricle The reference lines are given in Fig 1

On each drawing the following data were recorded

1 Anterior posterior length (l) and height (h) of the laryngeal ventricle

2 Perpendicular distances *from the most anterior and most posterior* points of the laryngeal ventricle to the C-line (A-Ca and P-Cp) and the distance between the projection of these points on the C-line (Ca-Cp)

3 The perpendicular projection of the central point of the laryngeal ventricle on the C-line (Cv) was marked and the position of this point was defined during quiet respiration and at the different pitches recorded

RESULTS

Group A

The mean length of the laryngeal ventricle at the end of the expiratory phase of respiration was 15 *mm* At the *frequency* of 100 cps there was no significant change in the length of the ventricle At the frequency of 300 cps the mean length of the ventricle increased to 21 mm In two cases, however the length remained unchanged compared with the length at respiration. *The mean height* of the laryngeal ventricle was 2 mm during respiration At the frequency of 100 cps it increased to 3 and at 300 cps to 4 mm

Group B

The mean length of the laryngeal ventricle at the end of the expiratory *phase of respiration was 13 mm At the frequency of 125 cps the mean length increased to 17 mm In one case* however the laryngeal ventricle became 2 mm shorter and in one case the length remained unchanged. At 225 cps the mean length of the ventricle increased to 21 mm and for all the subjects there was a more or *less pronounced lengthening* varying

TABLE 1 *Mean length (l) and mean height (h) of the laryngeal ventricle at respiration and at different pitches (cf Figs 3 and 4)*

Experimental Group	Respiration	*100 cps*	125 cp	225 cps	300 cps	325 cps
Mean length, mm						
A	14 9	15.3	–	—	20 6	—
B	13 0	–	10 6	20.9	—	20 1
Mean height mm						
A	2.3	3.3	—	—	3.0	—
B	2 6	—	4 1	5.1	—	3.6

the present material, 325 cps, the level rose 6.2 and 6.6 mm, respectively from the location at respiration (Table 3).

The lengthening of the laryngeal ventricle with increasing frequency was reflected in a ventral shift of the anterior point while the distance from the posterior point to the C-line remained almost unchanged (Fig. 2 and Table 4).

DISCUSSION

The present investigation confirmed the observation by Shelton, Bosma & Sheets (1960) that the variation in the position of the larynx during phonation varies from one individual to another. The increase in length of the vocal folds with increasing frequency of tone as described by Sonninen (1956), Hollien (1960), Hollien & Curtis (1962) and others was found to hold also for the laryngeal ventricle.

In the present study the mean length of the laryngeal ventricle during respiration was 14 mm, whereas the length of the relaxed membranous portion of the glottis is reported to be 15.5 mm (Schaeffer 1953). This difference may be explained by the fact that when the vocal fold is in the abducted position the posterior part of the fold is at the same time elevated (Sonesson, 1959, von Leden & Moore 1961) and thus masks the most posterior part of the ventricle being not visualized in the roentgenogram. Therefore in respiration the laryngeal ventricle might be shorter than the vocal fold. During phonation, however, the vocal fold is adducted and at the same time depressed, and the most posterior part of the laryngeal ventricle is opened. This may explain the relatively great increase in length of the laryngeal ventricle when changing from respiration to phonation at 125 cps compared with the further increase in length with increasing pitch.

In our material the length of the laryngeal ventricle was increased maximally 60% and Sonninen (1956) found a maximal increase of 25% in the length of the vocal folds. This difference may be explained by the suggestion that during respiration the laryngeal ventricle is shorter than the vocal folds, whereas during phonation both have the same length. This means that the laryngeal ventricle will increase its length relatively more than the vocal fold.

As a rule, the ventricle shifted cranially with increasing frequency. This confirms the findings by Faaborg Andersen & Sonninen (1959), Hollien & Curtis (1962) and others. Like Sonninen (1956) we found that the cervical spine straightens out so that its cranial part sometimes bends forward at higher tone frequencies. It appears reasonable to assume that the suprahyoidal and infrahyoidal muscles partake in this movement and on contraction contribute to the elevation of the larynx, as suggested by Sonninen (1956).

During the lengthening of the laryngeal ventricle the posterior point

TABLE 3 *Mean vertical shift (in mm) of the most anterior point (Ca) and the most posterior point (Cp) of the laryngeal ventricle during phonation at different pitches as compared to the position during quiet respiration (cf Fig 1)*

	Anterior point (Ca)		Posterior point (Cp)	
c.p.s.	Upward movement (mm)	Downward movement (mm)	Upward movement (mm)	Downward movement (mm)
100	—	5 6	—	5.8
125	—	3 7	—	4.9
225	2.2	—	2.5	—
300	5 9	—	6.0	—
325	[illegible]	—	6 6	—

laryngeal ventricle remained unchanged in 18 subjects, but moved cranially in 8 subjects. Only in 2 cases did it move downwards and then only slightly (Table 2) At the tone frequency of 325 cps the level of the ventricle rose in 8 subjects (group B) and remained unchanged in 5 compared with the level during respiration

In most of the cases the cervical lordosis was found to be more or less straightened at higher frequencies of tone

The following observations were made on the projections of the most anterior and the most posterior points of the laryngeal ventricle on the C-line (Ca and Cp) At low frequencies both the anterior and the posterior points shifted in caudal direction and the lower the frequency the greater the shift (at 125 cps 3 7 and 4 9 at 100 cps 5 6 and 5 8 respectively) Increasing frequency was accompanied by an elevation of the anterior as well as of the posterior point so that at the highest frequency studied in

TABLE 4 *Mean horizontal shift (in mm) of the most anterior point (A) and the most posterior point (P) of the laryngeal ventricle during phonation at different pitches as compared to the position during quiet respiration (cf Fig 1)*

	Anterior point (A)		Posterior point (P)	
c.p.s.	Ventral movement (mm)	Dorsal movement (mm)	Ventral movement (mm)	Dorsal movement (mm)
100	—	0 8	—	1 1
125	1 7	—	—	1
225	5.7	—	—	1 7
300	5.2	—	—	1 1
325	7 0	—	—	0.3

the present material, 325 cps, the level rose 6.2 and 6.6 mm, respectively from the location at respiration (Table 3).

The lengthening of the laryngeal ventricle with increasing frequency was reflected in a ventral shift of the anterior point while the distance from the posterior point to the C-line remained almost unchanged (Fig. 2 and Table 4).

DISCUSSION

The present investigation confirmed the observation by Shelton, Bosma & Sheets (1960) that the variation in the position of the larynx during phonation varies from one individual to another. The increase in length of the vocal folds with increasing frequency of tone as described by Sonninen (1956), Hollien (1960), Hollien & Curtis (1962) and others was found to hold also for the laryngeal ventricle.

In the present study the mean length of the laryngeal ventricle during respiration was 14 mm, whereas the length of the relaxed membranous portion of the glottis is reported to be 15.5 mm (Schaeffer 1953). This difference may be explained by the fact that when the vocal fold is in the abducted position the posterior part of the fold is at the same time elevated (Sonesson, 1959, von Leden & Moore, 1961) and thus masks the most posterior part of the ventricle, being not visualized in the roentgenogram. Therefore in respiration the laryngeal ventricle might be shorter than the vocal fold. During phonation, however, the vocal fold is adducted and at the same time depressed, and the most posterior part of the laryngeal ventricle is opened. This may explain the relatively great increase in length of the laryngeal ventricle when changing from respiration to phonation at 125 cps compared with the further increase in length with increasing pitch.

In our material the length of the laryngeal ventricle was increased maximally 60% and Sonninen (1956) found a maximal increase of 25% in the length of the vocal folds. This difference may be explained by the suggestion that during respiration the laryngeal ventricle is shorter than the vocal folds, whereas during phonation both have the same length. This means that the laryngeal ventricle will increase its length relatively more than the vocal fold.

As a rule the ventricle shifted cranially with increasing frequency. This confirms the findings by Faaborg Andersen & Sonninen (1959), Hollien & Curtis (1962) and others. Like Sonninen (1956) we found that the cervical spine straightens out so that its cranial part sometimes bends forward at higher tone frequencies. It appears reasonable to assume that the suprahyoidal and infrahyoidal muscles partake in this movement and on contraction contribute to the elevation of the larynx, as suggested by Sonninen (1956).

During the lengthening of the laryngeal ventricle the posterior point

remained largely the same distance from the cervical line while its anterior point moved in ventral direction If any downward rotation had occurred around the transverse axis of the cricothyroid joint with lowering of the anterior border of the thyroid cartilage as described by Jeschek (1953) and Berendes (1956) the anterior point of the ventricle would have assumed a more caudal position than its posterior point and the ventricle would have declined to an oblique position But no such tilting was observed the ventricle remained largely in the horizontal plane even at high frequencies and our findings support the opinion presented by Mayet & Mündnich (1958) Zenker & Zenker (1960) Arnold (1961) and others, that the rotation in the cricothyroid joint during lengthening of the vocal folds is an upward movement of the cricoid arch with a backward tilting of the cricoid lamina and the two arytenoid cartilages The thyroid cartilage however seemed to remain in the horizontal position (Fig 2)

The increase in height of the laryngeal ventricle when changing from respiration to phonation can be explained by the oblique axis of rotation in the cricoarytenoid joint described by Sonesson (1959) Frable (1961) and von Leden & Moore (1961) When the vocal fold is adducted the arytenoid cartilage rotates about the oblique axis, moving the vocal process not only medially but also downwards This implies that vocal folds moves away from the ventricular fold increasing the height of the laryngeal ventricle The muscle fibres in the ventricular fold might also elevate this fold, contributing to the increase in the height of the ventricle

At the frequencies above 225 cps, however there was a reduction in the height of the laryngeal ventricle and this finding supports the observation by Hollien & Curtis (1962) that the vocal folds are tilting upwards with increasing frequency of tone

ZUSAMMENFASSUNG

Die Gestalt und Lageveränderungen des Ventriculus laryngis während der Stimmgebung wurden an Hand seitlicher Röntgenaufnahmen bei 41 jungen Männern mit normaler jedoch ungeschulter Stimme studiert

In Ruhestellung der Stimmlippen und bei ruhiger Atmung betrug die Länge des Ventriculus laryngis im Durchschnitt 14 mm während bei der Tonfrequenz von 325 Hz eine Verlängerung von durchschnittlich 7 mm auftrat Die Breite des Ventriculus laryngis stieg von einem Ruhewert von 3 mm auf 5 mm bei 225 Hz an *Eine weitere Erhöhung der Tonfrequenz* führte zu einer Verschmälerung des Ventriculus laryngis

Während ruhiger Atmung lag der Ventriculus laryngis gewöhnlich in einer Höhe übereinstimmend mit der unteren *Kante des 5 Halswirbels. Während der* Stimmgebung in höheren Tonlagen erhohte sich der Ventriculu laryngis gewohnlich während er bei tieferen Tonlagen abwärts sank

Die Verlängerung des Ventriculus laryngis kam *hauptsächlich durch eine* Vorwärtsbewegung seiner vorderen Kante zu tande wohingegen der Abstand zwischen der hinteren Kante und der Halswirbelsäule unverändert blieb Es

konnte festgestellt werden, dass sich bei Stimmgebung in steigenden Tonfrequenzen der Bogen des Ringknorpels um die horizontelle Achse durch die beiden Cricothyreoidgelenke aufwärts dreht. Der Schildknorpel bewegt sich hierbei vorwärts gleichzeitig mit einer Erhöhung des ganzen Ventriculus laryngis.

REFERENCES

ARNOLD, G. 1961. Physiology and pathology of the cricothyroid muscle. *Laryngoscope 71*, 687.

BRANDNER, J. 1954. Neuere Ergebnisse über Bewegungsstörungen des Kehlkopfes. *Arch. Ohr. Nas. Kehlkopfheilk., 169*, 1.

... BERG, JW. 1955. On the role of the laryngeal ventricle in voice production. *Folia Phoniat.* (Basel) 7, 57.

CURRY, R., 1937. The mechanism of pitch change in the voice. *J. Physiol. L. 91*, 254.

FAABORG-ANDERSEN, K. and SONNINEN, A. 1960. The function of the extrinsic laryngeal muscles at different pitch. *Acta Otolaryng.* (Stockh.) *51*, 89.

FANT, G. 1960. *Acoustic theory of speech production.* ('s-Gravenhage)

FLACH, M., 1964. Über die unterschiedliche Grösse der Morgagnischen Ventrikel bei Sängern. *Folia Phoniat.* (Basel) *16*, 67.

FINK, A. 1961. Computation of motion at the cricoarytenoid joint. *Arch. Otolaryng.* (Chic.) *73*, 651.

FROMMHOLD, W. and HOPPE, G. 1965. Tomographische Studien zur Funktion des menschlichen Kehlkopfes. *Folia Phoniat.* (Basel) *17*, 83.

HJORTSJÖ, C.-H., PERSSON, P. L., SONESSON, A. and SONESSON, B., 1954. A tomographic study of the rotation movements in the temporomandibular joint during lowering and forward movement of the mandible. *Odont. R.* 5, 81.

HOLLIEN, H., 1960. Vocal pitch variation related to changes in vocal fold length. *J. Speech Hearing Res.* 3, 150.

HOLLIEN, H. and CURTIS, J. F. 1962. Elevation and tilting of vocal folds as a function of vocal pitch. *Folia Phoniat.* (Basel) *14*, 23.

HUSSON, R., 1951. Étude tomographique des modalités de l'accolement des cordes vocales et du rôle des ventricules de Morgagni dans la différenciation des voyelles hautées. *C. R. Acad. Sci.* (Paris) *232*, 348.

JESCHEK, J. 1933. Theorie und Klinik der Stimmbandlähmung. Arch. Ohr. Nas. Kehlkopfheilk. *162*, 209.

KIRCHNER, J. A., and BARRETT, G. C., 1962. Intralaryngeal relationships during pitch and closure changes. *J. Speech Hearing Res.* 5, 173.

KOFLER, L., 1943. Über den Bewegungsvorgang an den Stimmlippen und die Öffnungs- und Verschlusszeit der Stimmritze während der Phonation. *Z. Otorhinolaryng.* (Tokyo) *19*, 226.

VON LEDEN, H. and MOORE, P. 1961. The mechanics of the cricoarytenoid joint. *Arch. Otolaryng.* (Chic.) *73*, 541.

LUCHSINGER, R. 1953. Physiologie der Stimme. *Folia Phoniat.* (Basel) *5*, 58.

MAYET, A., and MÜNDNICH, K. 1958. Beitrag zur Anatomie und zur Funktion des M. cricothyreoideus und der Cricothyreoidgelenke. *Acta Anat.* (Basel) *33*, 273.

PARMENTER, C. E., TREVINO, S. N. and BEVANS, C. A. 1933. The influence of a change in pitch on the articulation of a vowel. *J. Ling. Soc. Am.* 9, 72.

SCHAEFFER, J. P. 1953. (ed.) *Morris' Human Anatomy.* 11th edition. The Blakiston Co., Philadelphia.

SHELTON, R. L., BOSMA, J. F. and SHEETS, B. V. 1960. Tongue, hyoid and larynx displacement in swallow and phonation. *J. Appl. Physiol., 15*, 283.

SUZUKI, K., 1961. On the motions of the vocal cords in phonation studied by means of the high voltage radiograph movies. *Z. Hals. Nas. Ohrenh. Ilk., 70*, 81.

remained largely the same distance from the cervical line while its anterior point moved in ventral direction If any downward rotation had occurred around the transverse axis of the cricothyroid joint with lowering of the anterior border of the thyroid cartilage as described by Jeschek (1953) and Berendes (1956) the anterior point of the ventricle would have assumed a more caudal position than its posterior point and the ventricle would have declined to an oblique position But no such tilting was observed the ventricle remained largely in the horizontal plane even at high frequencies and our findings support the opinion presented by Mayet & Mündnich (1958) Zenker & Zenker (1960) Arnold (1961) and others, that the rotation in the cricothyroid joint during lengthening of the vocal folds is an upward movement of the cricoid arch with a backward tilting of the cricoid lamina and the two arytenoid cartilages The thyroid cartilage however seemed to remain in the horizontal position (Fig 2)

The increase in height of the laryngeal ventricle when changing from respiration to phonation can be explained by the oblique axis of rotation in the cricoarytenoid joint described by Sonesson (1959) Fruble (1961) and von Leden & Moore (1961) When the vocal fold is adducted the arytenoid cartilage rotates about the oblique axis, moving the vocal process not only medially but also downwards This implies that vocal folds moves away from the ventricular fold increasing the height of the laryngeal ventricle. The muscle fibres in the ventricular fold might also elevate this fold contributing to the increase in the height of the ventricle

At the frequencies above 225 cps however there was a reduction in the height of the laryngeal ventricle and this finding supports the observation by Hollien & Curtis (1962) that the vocal folds are tilting upwards with increasing frequency of tone

ZUSAMMENFASSUNG

Die Gestalt und Lageveränderungen des Ventriculus laryngis während der Stimmgebung wurden an Hand seitlicher Röntgenaufnahmen bei 41 jungen Männern mit normaler jedoch ungeschulter Stimme studiert

In Ruhestellung der Stimmlippen und bei ruhiger Atmung betrug die Länge des Ventriculus laryngis im Durchschnitt 14 mm während bei der Tonfrequenz von 395 Hz eine Verlängerung von durchschnittlich 7 mm auftrat Die Breite des Ventriculus laryngis stieg von einem Ruhewert von 3 mm auf 5 mm bei 225 Hz an Eine weitere Erhöhung der Tonfrequenz führte zu einer Verschmälerung des Ventriculus laryngis.

Während ruhiger Atmung lag der Ventriculus laryngis gewöhnlich in einer Höhe übereinstimmend mit der unteren Kante des 5 Halswirbels. Während der Stimmgebung in höheren Tonlagen erhöhte sich der Ventriculus laryngis gewöhnlich während er bei tieferen Tonlagen abwärts sank

Die Verlängerung des Ventriculus laryngis kam hauptsächlich durch eine Vorwärtsbewegung seiner vorderen Kante zustande wohingegen der Abstand zwischen der hinteren Kante und der Halswirbelsäule unverändert blieb Es

konnte festgestellt werden das sich bei Stimmgebung in st igenden Tonfrequenzen der Bogen des Ringknorpel um die horizontelle Achse durch die beiden Cricothyreoidgelenke aufwärts dreht. Der Schildknorpel bewegt ich hierbei vorwärts gleichzeitig mit einer Erhöhung des ganzen Ventriculus laryngis.

REFERENCES

Arnold, G., 1961 Physiology and pathology of the cricothyroid m scle *Laryngoscope* 71 687

Berendes, J 1936 Neuere Ergebnisse über Bewegungsstörungen des Kehlk pfes. *Arch Ohr Nas K hlkopfh Ill.* 109 1

A ders Brno, Jw 1935 On the rol f the laryngeal ntricl i ice production. *Folia Phoniat* (Basel) 7 57

Curry R., 1937 The mechanism f pitch hang i the ice *J Physiol* 91 254

Faaborg-Andersen, K., and Sov er A., 1959 The f nction of the extrinsic laryngeal muscles t different pitch. *Act Otolaryng* (Stockh.) 51 89

F t, G 1960: *Acoustic theory f speech producti* (s-Gravenhag)

Flach, M., 1964 Über die terschiedliche Grösse der Morg gnischen Ventrikel bei Sängern. *Folia Pho iat* (Basel) 16 67

Frable, A 1961 Computation of motion t the cricoarytenoid joint. *Arch Otolaryng* (Chic) 73 331

Frowwhold, W and Hoppe, G 1963 Tomographische Studien F nktion des menschlichen Kehlkopfes. *Folia Phoniat* (Basel) 17 83.

Hedegard, C. H., Pearson, P I Sonesson, A and Sonesson, B 1954 A tomographic study of the rotation movement i the temporomandibular joint during lowering and forw rd movement of the mandible *Odont Re* 5, 81

Hollien, H 1960 Vocal pitch riation rel ted t change i ocal f ld length. *J Speech Hearing Res.*, 3 150

Hollien, H., nd Curtis, J F 1962 Elevati nd tilting of ocal fold function of ocal pitch. *Folia Phoniat* (Basel) 13 23

H son, R., 1951 Etude tomographique des modalités de l'accolement des cordes ocales et d role des *entricules de Morg gni* dans la différenciation des oyelles chantées. *C R Acad. Sci* (Par) 232, 318

Jenckel, J 1953 Theorie and Klinik der Stimmbandlähmung Arch. Oh N u. Kehlkopfheilk 162 289

Kirman, J E, nd Barnett G C., 1962 *Intral ryngeal relationships during pitch and ntensity changes. J Speech Hearing Res* 5 171.

Kimura, L, 1953 Über den Bewegungsvorgang n den Stimml ppen nd die Öffnungs- und Verschl sszeit der Stimmritze während der Phonation. *Z Ot rhinolary g* (Tok)) 49 228.

on Leden, H nd Moore, P 1961 The mechanics of the cricoarytenoid joint. *Arch Otolaryng* (Chic.) 73 541

Luchsinger, R 1953 Ph siologie der Stimme *Foli Phoniat (Basel) 5, 56.*

Mayet A., nd M'Cwasnon, K., 1958 Beitrag zu Anatomie nd zu Funktion des M cricothyreoideu und der Cricothyreoidgelenke *Act Anat* (Basel) 33, 273.

Pressman, C. E., Trevino, S. N nd Bev va, C. A., 1933 The influence of change in pitch on the rtical tion of owel. *J Ling Soc. Am* 8, 72.

Schaeffer, J P 1953 J *Morris' Human Anatomy* 11th edition. The Blackston Co., Philadelphia

Shelton, R. L., Bosma, J F nd Sheets, B V 1960 Tongue hyoid d laryn al placement) swallow nd phonation. *J Appl Physiol* 15 283

Sonesson, K., 1961 On the motion of the ocal cord in phonation studied by means of the high ltag radiograph movies. *Z Hals Nas. Ohrenheilk* 70 93.

SONESSON B 1959 Di funktionelle Anat mie des Crico-arytaen idgelenkes. *Z Anat Entwicklungsgesch* *121* 292.

SONNINEN A 1954 Is the length of the vocal cords the same at all different levels of singing? *Acta Otolaryng* (Stockh) Suppl *118*

— 1956 The role of the ext rnal laryngeal muscles in length-adjustment of the vocal cords in singing *Acta Otolaryng* (Stockh) Suppl *130*

TRUFFERT P 1957: In *Larynx et ph nati n* Bibliothèque des centres d'études supérieures speciales Presses universitaires de France

ZENKER, W and ZENKER, A 1960: Über die Regelung der Stimmlippen pannung durch von aussen eingreifende Mechanismen *Folia Phoniat* (Basel) *12* 1

Dept of Anatomy University of Lund, Lund Swed n

Received August 19 1966

Acta oto-laryngologica 63, 419-442 (1967)

POSTURAL PERCEPTIONS AND EYE DISPLACEMENTS PRODUCED BY A RESULTANT VECTOR ACTING IN THE MEDIAN SAGITTAL PLANE OF THE HEAD

I Responses along Three Axes by Stepwise Increasing Φ with the Subject Heading Centripetally in an Erect and a Tilted Position

U Brandt and E. Fluur
Stockholm Sweden

From the Laboratory of Aviation Medicine (Head Prof H Bj rst dt) Karolinska Institutet, and the Department of Otolaryngology (Head Prof C A Hamberger) Karolinska Sjukhuset Stockholm 60

Applying previously described centrifuge-test method, th changes of position in space of an observed visual object were recorded by n ive subjects exposed in darkness to a resultant vector acting in th sagittal plane of their heads, and systematically referred to the same plane of reference (frontal plan) Simultaneously the torsion l changes of the eye were determined by means of an IR f lming procedure A comparison was made between the two responses in two attitudes, i.e. on strictly vertical, and on with the same subject tilted outwards, in both cases facing the centre in respect to a stepwise increasi g force field with angular acceleration reduced to negligible qua tities This permit the con lusion that an (apparent) displacement of the target which oc curs chiefly in headward direction is generally associated with a countertorsio of the eye i the opposit directio nd that the ocula change is fa inferior in siz t the corresponding visual phen menon. Marked discrepancies are often noted between the pattern f the two responses, which nevertheless remain in a certain relation to the direction and magnitude of th cti g force The results seem to demonst ate the contribution to the total input of th visual and non visual cues in their repercussions on th consciousness.

Few studies have been made in the human centrifuge of the changes in perception of pace when the subject is heading centripetally or centri fugally Moreover the existence of systematic directional changes of the eyes with the ubject in these positions and when undergoing centrifuga tion, seems to be a matter of uncertainty When analyzing the mechanism of the oculogravic illusi n which, actually is no more an illusion than is the report f a subject on the movement in relation to gravity of a line fixed with ref rence t his body as he is tilted, Graybiel concluded that

this effect could not be explained adequately on the basis of eye movements (Graybiel, 1952, 1956) Recent authors have on the other hand, presented evidence by photographic techniques in support of the view that vertical ocular torsion can be detected under the *aforementioned conditions* (e g Free & Jones, 1960) In no case however has any attempt been made to investigate *simultaneously* the perceived change and the counter torsion (if any) of the eye, which may occur when a well-defined force field varies in direction in the sagittal plane of the subject's head This applies particularly under experimental conditions where these reactions are expected to reach their full extent, namely in darkness and with exclusion of visual references to the surroundings.

MATERIAL AND METHODS

In the present experiments, a centrifuge-test method previously described was used (Brandt & Fluur 1966) The test subjects selected were eight well motivated healthy men They were 18–20 years old and, before the experiments, had no flight or centrifuge-test experience

Only the position HCp (heading centripetally) was tested, but with two initial attitudes of each subject in relation to the physical vertical, i e *an erect and a tilted one where the degree of tilt was exactly 50 outwards* from the centre. The two attitudes made it possible to investigate a larger area of the two upper quadrants, avoiding excessive g values. In four subjects, the vertical position was tested first, and then the tilted one. In the other four subjects, the order of examination was reversed

On the whole the experiment had the following course. In each subject and in the two positions, the conditions occurring in six "steps" of in*creasing rate of revolution of the centrifuge were registered* These steps corresponded to levels of Φ recorded at 0 (static conditions) 5–10 25–30 40–45 50–55 and 65–67 In the erect position, these angles expressed the direction of the resultant g vector to the frontal plane of the head (reference plane) In the tilted position, the angle of tilt (a) was *added to the recorded* Φ the sum $a+\Phi$ indicating the *relative* angle of incidence of the resultant to the plane of reference

During the change in velocity the subjects were instructed to close both eyes and then to open them again, when the centrifuge moved at constant velocity at the fixed levels of Φ They were told to fixate with their left eye *on the camera reference* point, disregarding the indicator At this moment a short IR filming was made, followed by the readjustments of the indicator

Between the "steps" the centrifuge was accelerated very slowly in order to reduce to an absolute minimum the component of angular acceleration which in practice never exceeded 0.5–1 0 /sec^2 In addition, a delay was introduced before filming to avoid a possible rapid movement of the eye (nystagmus) which might have occurred as a result of the rotational

change When filming and readjustment had been completed for the highest step the centrifuge was quickly brought to a standstill In view of the strong negative angular acceleration produced during this phase no importance was attached to the findings at this moment. An interval of 20–30 minutes was always allowed to elapse between two runs.

An account of other details of the test procedure (psychophysical precautions, absolute zero) has been given in the description of the method. Some additional information about the graphical presentation is, however necessary The object is to make a comparison when testing the some subject in the two positions. In the erect position (chair erect) the point of departure for both phimeter and readjustments is indicated by zero, and the zero for the eye is so far represented by the photograph of reference, obtained under static conditions and when the subject, seated vertically fixes his gaze (left eye) on the camera dot

In the tilted position, the phimeter pendulum forms, under static conditions, an angle with the plane of reference equalling the angle of tilt (α) When the pendulum deviates from the physical vertical under the influence of the centrifugal force the direction of the resultant g vector must be expressed in relative angles of incidence For comparative purposes, a similar system of notation is therefore applied for the two responses. In fact, when the subject is tilted outwards—as is the whole device, which remains fixed in relation to him—the indicator is *really* displaced head wards, and its new position in space, when referred to zero, is defined by the degree of tilt The same graphical system can be used to express the position of the pupillary centre—when the subject is tilted—referred to zero, as defined above

The proposed graphical presentation offers two interesting possibilities

1 Comparison between the two responses of the same subject under standard conditions, and their reference to a direction of the resultant g vector in elation to the same plane of reference.

2. Separation of the directional" and the magnitude" effect

RESULTS

Changes Along the Y *Axis*

Subjective esponse

The recorded reports along this axis as a function of the delivered stimulus are presented in Table 1 for the erect position, and in Table 2 for the tilted position. The data for the whole group in the two positions have been combined in Figs. 1 and 2, which indicate that the apparent change in space of the indicator is related in a positive manner to Φ but with a consistent underestimation of this angle There is, however a variable tendency to pproach this direction (indicated by an oblique line) for the higher levels of Φ

this effect could not be explained adequately on the basis of eye movements (Graybiel 1952 1956) Recent authors have, on the other hand, presented evidence by photographic techniques in support of the view that vertical ocular torsion can be detected under the aforementioned conditions (e g Free & Jones, 1960) In no case however has any attempt been made to investigate *simultaneously* the perceived change and the counter torsion (if any) of the eye, which may occur when a well-defined force field varies in direction in the sagittal plane of the subject's head This applies particularly under experimental conditions where these reactions are expected to reach their full extent namely in darkness and with exclusion of visual references to the surroundings.

MATERIAL AND METHODS

In the present experiments, a centrifuge-test method previously described was used (Brandt & Fluur 1966) The test subjects selected were eight well motivated, healthy men They were 18–20 years old and before the experiments, had no flight or centrifuge-test experience

Only the position HCp (heading centripetally) was tested, but with two initial attitudes of each subject in relation to the physical vertical, i.e., an erect and a tilted one, where the degree of tilt was exactly 50 outwards from the centre. The two attitudes made it possible to investigate a larger area of the two upper quadrants, avoiding excessive g values. In four subjects, the vertical position was tested first and then the tilted one. In the other four subjects, the order of examination was reversed

On the whole the experiment had the following course In each subject and in the two positions, the conditions occurring in six steps" of increasing rate of revolution of the centrifuge were registered. These steps corresponded to levels of Φ recorded at 0 (static conditions) 5–10 25–30 40–45 50–55 and 65–67 In the erect position, these angles expressed the direction of the resultant g vector to the frontal plane of the head (reference plane) In the tilted position the angle of tilt (a) was added to the recorded Φ the sum $a+\Phi$ indicating the *relative* angle of incidence of the resultant to the plane of reference

During the change in velocity the subjects were instructed to close both eyes and then to open them again, when the centrifuge moved at constant velocity at the fixed levels of Φ They were told to fixate with their left eye on the camera reference point, disregarding the indicator At this moment a short IR filming was made, followed by the readjustments of the indicator

Between the steps the centrifuge was accelerated very slowly in order to reduce to an absolute minimum the component of angular acceleration which, in practice, never exceeded 0.5–1 0 /sec² In addition a delay was introduced before filming to avoid a possible rapid movement of the eye (nystagmus) which might have occurred as a result of the rotational

TABLE 1 *Direction of resultant force*

S = subjective responses (in degrees of arc) E = objective responses (in minutes of arc)
M = mean s.d = standard deviation

	0		5 –10		25 –30		40 –45		50 –55		05 –6	
	S	E	S	E	S	E	S	E	S	E	S	E
M	—	—	+1 25	–33.8	+8.12	–150 6	+17.8	–281.3	+25.8	–515	+35.7	–8 8.8
s.d	—	—	1 4	26.8	5.2	112.7	10 9	115.0	11.2	125	10.0	107 9

In the erect position (Fig 1) the average result for the group reveals that an increase in Φ from 0 to approximately 65 (corresponding to an increase in magnitude of the resultant from 1 0 to 2 3 G) produced reports from 0 to 36 The individual maximum ranged from 20 to 50 which demonstrates the considerable variation between the subjects response.

When studying the corresponding events in the tilted position (Fig 2) the reports indicate that over half of the group had no more than a hint of an apparent displacement showing on the whole a substantial under estimation of Φ In fact only two subjects approached the oblique line When the resultant force formed an angle of approximately 110 (a+65) the recorded readjustments ranged from 54 to 95 implying a lowering of the indicator from 4 to 45 The weakest reactions are attributable to 4 of the 8 subjects, with readjustments inferior to 15

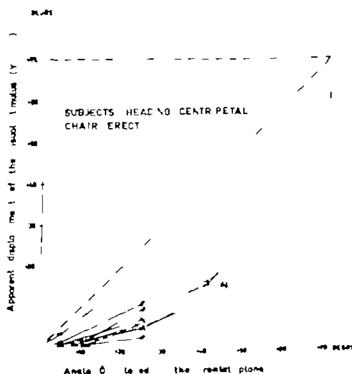


Fig 1 Po tural percepti ns al g th Y i with the ubject i the rti l po iti

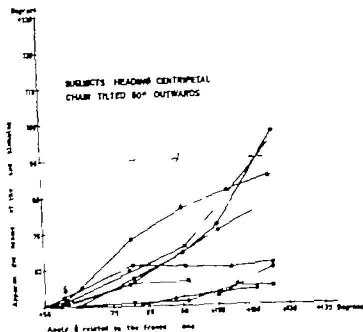


Fig. 2. Postural perceptions long the Y xis with the subject I 60 tward tilted position.

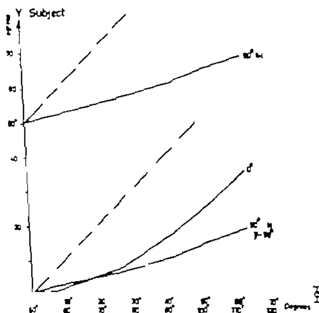


Fig. 3 Comparison bet een the subjectiv responses (mean alues) along the Y axis with their erect (0° tilt) and tilted outwards (60 tilt) Abscissa (relative) direction of the resultant ector referred t the frontal plane

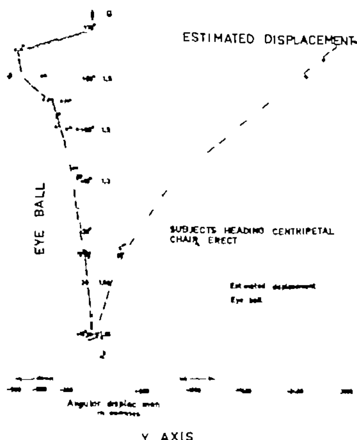


FIG 4 Simult neous directional changes (estimated di placement – open rings, torsional position of th ey – filled rings) along the Y axis with the subjects in the erect positi n and heading ce tripet lly (dotted li es mean) Changes in minutes f arc, referred to abs lute ro

The general impression is that an apparent movement in a positive (headward) direction is recorded by all subjects, but that these reports are quantitatively extremely variable at all levels of Φ The other observation is the difference between the development of the responses in the two positions, despite a similar increase in magnitude of the force field These facts are illustrated in Fig 3 ($Y_s = f(\Phi)$ and $Y_s = f(a + \Phi)$ which shows the course of events in the two positions.

Objective response

In order to present the directional changes of the eye adequately they are plotted (filled rings) on the same diagram as the subjective reaction (open rings) In both Fig 4 ("chair erect") and Fig 5 ("chair tilted") the two responses are related to the produced stimulus, expressed in direction and in magnitude

In the vertical position (Fig 4) and when Φ increases from 0 to 65 (resultant vector 1 0 → 2.3 G) the eye is subjected to a negative (foot ward directed) progressively increasing cycloversion attaining on the average 14 of arc for the highest levels of Φ In all subjects, these direc

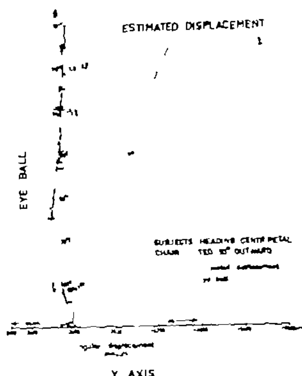


FIG. 5. Simultaneous directional changes (estimated di placement = open ri gs, torsional position of the ey = filled ring) long the Y axis with the subjects in 40 outward tilted position nd headi g centripetally (dotted lines mea) Changes I mi utes f arc, referred t bsolut zero.

tional changes are relatively greater with increasing Φ and magnitude of the presented force field.

The corresponding events in the tilted position (Fig. 5) indicate on the contrary that after a weak displacement in a footward direction, the eye returns to its initial position, and that finally there is on the whole no perceptible directional difference between the image obtained for the highest levels of Φ and the photograph of reference It must also be

TABLE 2. *Relative direction of resultant force*

S subjectiv responses (in degrees of rc); E= bjectiv responses (I mi tes f arc)
M mean; s.n. standard deviation (the figures re the lues referred t bsol t zero minus the degree f tilt)

			(+) 15 10°		( ) 25 30		(+) 40 –45		(+) 50 –55		(+) 63 –68	
	S	E	S	E	S	E	S	E	S	E	S	E
M	–0	0	2.4	131.8	+7.2	261	+11.3	188	+15.5	–106.7	+16.7	–91.8
s.D.	—	0	3.5	85.4	6	103.3	7.7	97.0	11.1	61.7	14.4	126.0

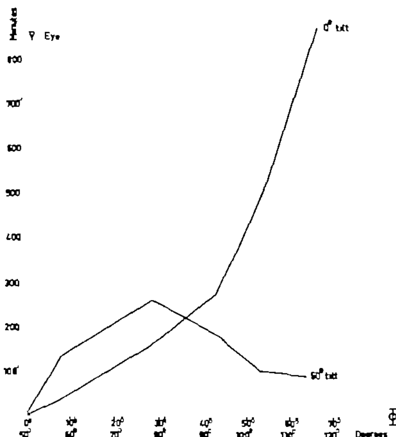


Fig. 6 Compa ison between the change in direction of th ev al ng th Y axis in the erect and tilted positi n (m n) Abscissa (relati e) direction of th resulta t vector referred to th frontal plan

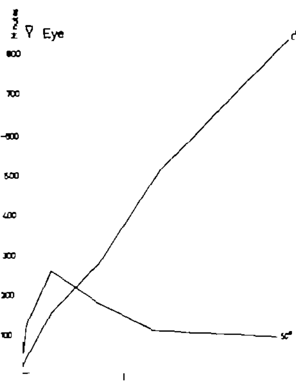


Fig 7 Comparison between th hang f dir-cti f the ev l g the Y l l the erect and tilted position (mea) Absci sa magnitud f the re ulta t ector

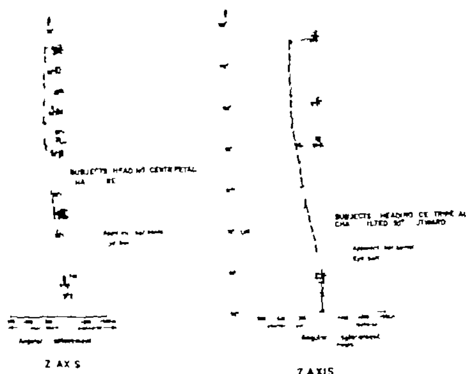


Fig. 8 A. F g. 8 B.

Fig. 8 A B Simultaneous subjecth d ocular cha ges in the rolling pl ne (Z axis) in minutes of arc nd referred t absolut zero (estim ted roll of the horizontal pen n gs, torsional position of the eye aron d its line f sight (filled rings) A Subjects in the erect position B Same subjects i 50° outward tilted position.

emphasized that the tilt itself does not produce any distinct positional change f the eye.

A more detailed analysis, in an attempt to define more exactly the ratio stimulus/response (Table 2) discloses that when the angle $a+\Phi$ moves from 60 to approximately 80 the angular displacement of the eye attains an average of $-4\ 20'$ When the relative direction of the resultant force is then ugmented from 80 to 115 (corresponding to an increase in its magnitude from 1 15 to 2.3 G) the eyeball rotates back to its initial posi tion, or close to it. The change in direction occurred, on an average, in the interval 80 –95 Considered separately 7 of the 8 subjects apparently reacted in agreement with the average result, even if quantitative dif ferences were noted.

Comparison between the objective response in the two positions

As complement to Fig. 3 a corresponding graphical presentation of the development of the mean directional changes of the eye in the two positions is gi en in Fig 6 Here the events are expressed as a function

FREE, W T., and JONES, G M 1960 A method for simultaneous resolution of horizontal, vertical and rolling components of eye movements recorded on ciné film *J Physiol* 55, 34

GRAYBIEL, A 1952 The oculogravic illusion *Arch. Ophthal* (Chic.) *48* 605

— 1956: Th importance of the otolithic organs in man based upon a specific test for utri ular function *Ann Otol* *65* 470

HOWARD, I P and TEMPLETON W B., 1966: *Human Spatial Orientation* John Wiley & Sons London, New York, Sydney p 189

U Brandt M.D Lab of Aviation Medicine Karolinska Institutet Stockholm 60 Sweden

E Fluur M.D Dept of Otolaryngology Karolinska Sjukhuset Stockh lm 60 Sweden

Received September 23 1966

Acta oto-laryngologica 63, 503–514 (1967)

MORPHOLOGY AND FUNCTION OF THE EPITHELIUM OF THE LIMBUS SPIRALIS COCHLEAE

L. VOLDŘICH
Prague Czechoslovakia

From the Laboratory of Otolaryngology (Head Prof. Ant. Přecechtěl) Czechoslovak Academy of Sciences, Prague

In the course of investigations on the interdental cells of the limbus spiralis some signs of secretory activity were found. This paper presents our observations by means of various methods. It was established that the interdental cells of the limbus form a water-clear secretion getting into the endolymphatic space of the membranous cochlea. The secretory activity of the cells is stimulated by pilocarpine. Simultaneously some new information about the structure of the surface of the limbus and the limbic part of the membrana tectoria are described.

The limbus spiralis is a thick connective tissue cushion fastened on the periostum of the lamina spiralis ossea. The connective tissue is an almost homogeneous extracellular substance with sparse star-like cells bearing long thin projections reaching out far to the surface of the limbus. The corpus of the limbus is penetrated by capillary arcades culminating in the medial half of the limbus, and reaching up to its vestibular lip (Smith, 1951). The capillaries get close to the cellular bases of the limbus epithelium. The surface of the limbus is wrinkled by narrow furrows, mostly in a radial arrangement. Between the furrows there are the Huschke dentations. In the furrows between them the interdental cells of the limbus are arranged in close rows, oriented radially in most cases. The interdental furrows open into the sulcus spiralis internus lined by flat epithelium of uneven surface. The Huschke dents protrude radially and participate in the structure of the vestibular lip of the limbus.

On the endolymphatic surface of the limbus is attached the tectorial membrane which vaults over the Corti organ being firmly fixed to it by means of sensorial hairs and cohering at its periphery with the surface of the Hensen cells.

MATERIAL AND METHODS

All observations were carried out on healthy guinea pigs of 300–400 g body weight, without any signs of auditory disturbances. The interdental

FREE, W T and JONES, C M 1960: A method for simultaneous resolution of horizontal, vertical and rolling components of eye movements recorded on ciné film. *J Physiol* 55 34

GRAYBIEL, A 1952 The oculogravic illusion *Arch. Ophthal* (Chic) 48 605

— 1956 The importance of the otolithic organs in man based upon a specific test for utricular function *Ann Otol* 65 470

HOWARD, I P and TEMPLETON, W B 1966 *Human Spatial Orientation*. John Wiley & Son London, New York, Sydney p 199

U Brandt M.D Lab of Aviation Medicine Karolinska Institutet Stockh lm 60, Sweden

E Fluur M.D Dept of Otolaryngology Karolinska Sjukhuset Stockholm 60 Sweden

Received September 23 1966

FREE, W. T. and JONES, G. M. 1960: A method for simultaneous resolution of horizontal, vertical and rolling components of eye movements recorded on ciné film. *J. Physiol.* 55: 34.

GRAYBIEL, A. 1952: The oculogravic illusion. *Arch. Ophthal.* (Chic.) 48: 605.

— 1956: The importance of the otolithic organs in man based upon a specific test for utricular function. *Ann. Otol.* 65: 470.

HOWARD, I. P. and TEMPLETON, W. B. 1966: *Human Spatial Orientation*. John Wiley & Sons, London, New York, Sydney, p. 199.

U. Brandt, M.D., Lab. of Aviation Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm 60, Sweden

E. Fluur, M.D., Dept. of Otolaryngology, Karolinska Sjukhuset, Stockholm 60, Sweden

Received September 23, 1966

Acta oto-laryngologica 63 403–414 (1967)

MORPHOLOGY AND FUNCTION OF THE EPITHELIUM OF THE LIMBUS SPIRALIS COCHLEAE

L. Voldřich
Prague Czechoslovakia

From the Laboratory of Otolaryngology (Head Prof Ant Přecechtěl) Czechoslovak Academy of Sciences Prague

In the course of investigations on the interdental cells of the limbus spiralis some signs of secretory activity were found. This paper presents our observation by means of various methods. It was established that the interdental cells of the limbus form a water-clear secretion getting into the endolymphatic space of the membranous cochlea. The secretory activity of the cells is stimulated by pilocarpine. Simultaneously some new information about the structure of the surface of the limbus and the limbic part of the membrana tectoria are described

The limbus spiralis is a thick connective tissue cushion fastened on the periostum of the lamina spiralis ossea. The connective tissue is an almost homogeneous extracellular substance with sparse star-like cells bearing long thin projections reaching out far to the surface of the limbus. The corpus of the limbus is penetrated by capillary arcades culminating in the medial half of the limbus, and reaching up to its vestibular lip (Smith, 1951) The capillaries get close to the cellular bases of the limbus epithelium. The surface of the limbus is wrinkled by narrow furrows, mostly in a radial arrangement Between the furrows there are the Huschke dentations. In the furrows between them the interdental cells of the limbus are arranged in close rows, oriented radially in most cases. The interdental furrows open into the sulcus spiralis internus lined by flat epithelium of uneven surface The Huschke dents protrude radially and participate in the structure of the vestibular lip of the limbus.

On the endolymphatic surface of the limbus is attached the tectorial membrane which vaults over the Corti organ, being firmly fixed to it by means of sensorial hairs and cohering at its periphery with the surface of the Hensen cells.

MATERIAL AND METHODS

All observations were carried out on healthy guinea pigs of 300–400 g body weight, without any signs of auditory disturbances. The interdental

cells of the limbus spiralis, the membrana tectoria and the other structures of the membranous cochlea were examined by means of a light microscope in untreated animals as well as after the application of pilocarpine The samples were prepared as follows

A canule was inserted into the aorta under ether narcosis and the blood circulation was rinsed with Ringer solution Afterwards 10% neutral formalin was injected in the same way The temporal bone was removed, the cavity of the middle ear was opened and the whole bone was put into formalin After completed fixation (within 5–10 days) the os petrosum was decalcificated by electrolysis for one day and after neutralisation the bones were dehydrated to be embedded in a paraffin or celloidin medium These samples were used for examination of the complete labyrinth.

In other animals the temporal bones were removed after decapitation without narcosis. After opening the middle ear bulla we entered through the membrane of the round window into the scala tympani using a stereoscopic microscope with a magnification of ×32 as a guide Behind the scala tympani the scala media is accessible through the basilar membrane. The injected solution was let out through a small opening on the apex of the bony cochlea. The fixative solution was applied into the scala vestibuli through the foramen ovale by punction of the lamella of the stapes. The temporal bone, with the cochlea rinsed in this way was put into a vessel containing 10% formalin to complete fixation The solution was injected into the cochlea within 2–3 minutes after decapitation, so that the conditions for supravital fixation were fulfilled The fixed guinea pig cochleae were opened under the microscope and the separate structures of the inner ear were manually prepared directly The Reissner membrane was separated by means of fine needles and the limbus spiralis, together with the Corti organ, were removed The ligamentum spirale or only the epithelium of the stria vascularis, was isolated from the bone by fine flat chisels.

The parts of the membranous cochlea obtained were rinsed and stained *in toto* The samples were mostly not dehydrated and they were mounted into glycerin on microscope slides After staining of the whole turns obtained in this way either the total surface preparations were examined or they were transferred into paraffin and sections were made

Staining was performed by Ehrlich alum haemotoxylin, eosin Mallory's method, gallocyanin, toluidin blue, the PAS reaction for polysaccharides, Hale's method and alcyan blue.

The supravitally fixed labyrinths were also used for the preparation of moist microrelief samples according to Wolf (1030) A 2% solution of clear metacrylate in chloroform was applied to the moist surface of the structures of the membranous cochlea after removal of the surface fluid After drying, the metacrylate forms a replica of the surface with all the details, which can be observed with the light microscope

Some details of the methods used will be as far as is necessary described below

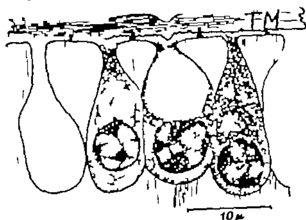


Fig. 1. Schematic representation of the int rdental cell of the limbus. TM, tectorial membrane.

Morphology of the Interdental Cells of the Limbus

The submerged interdental cells of the limbus have a characteristic shape (Fig. 1) The cylindric to prismatic body rests with its rounded base on the bottom of the interdental furrow In apical direction, i.e towards the membrana tectoria, the cell narrows like a bottle into a neck up to the level of the Huschke dents, where it dilates into a thin plate spread to the sur face of the limbus. The separate horizontal plates totally cover the limbus surface and touch each other by their borders. The tectorial membrane rests closely on these horizontal plates. No structures continuing from the epithelium of the limbus into the membrana tectoria were found. Friedmann (1962) and Iurato (1962) could not find any structural connection even by electron microscopy

The interdental cells is 10–20 μ high, 4–8 μ wide, and the neck is narrowed usually to 1–3 μ The horizontal plate is 0.2 1.0 μ thick, according to Iurato (1962) The plate forms a polygon of uneven shape and area. The border between the plates can be stained by ferric haematoxylin (Fig. 2)

The cell nucleus—according to our measurements—has a diameter of 3.5–6 1 μ (average of 2300 nuclei) with an average of 4.8 μ. It lies in the rounded base Above the nucleus there is a well developed Golgi organ and numerous mitochondria, which are found also in the cytoplasma of the neck (Iurato, 1962) In the center of the horizontal platelets a depression was found on the microrelief preparations of the limbus surface after removal of the tectorial membrane (cf below)

Iurato (1962) examining these interesting cells in the electron microscope directed our attention to some cyt logical details, e.g. the richly dev loped Golgi organ and numerou vesicles penetrating to the surface of the horizontal plate and concluded that "This feature suggests it may be evidence that the cell expells a material that goes into the tectorial membrane.

cells of the limbus spiralis, the membrana tectoria and the other structures of the membranous cochlea were examined by means of a light microscope in untreated animals as well as after the application of pilocarpine The samples were prepared as follows

A canule was inserted into the aorta under ether narcosis and the blood circulation was rinsed with Ringer solution Afterwards 10% neutral formalin was injected in the same way The temporal bone was removed, the cavity of the middle ear was opened and the whole bone was put into formalin After completed fixation (within 5–10 days) the os petrosum was decalcificated by electrolysis for one day and after neutralization the bones were dehydrated to be embedded in a paraffin or celloidin medium. These samples were used for examination of the complete labyrinth

In other animals the temporal bones were removed after decapitation without narcosis After opening the middle ear bulla we entered through the membrane of the round window into the scala tympani, using a stereoscopic microscope with a magnification of × 32 as a guide Behind the scala tympani the scala media is accessible through the basilar membrane The injected solution was let out through a small opening on the apex of the bony cochlea The fixative solution was applied into the scala vestibuli through the foramen ovale by punction of the lamella of the stapes. The temporal bone with the cochlea rinsed in this way was put into a vessel containing 10% formalin to complete fixation The solution was injected into the cochlea within 2–3 minutes after decapitation, so that the conditions for supravital fixation were fulfilled. The fixed guinea pig cochleae were opened under the microscope and the separate structures of the inner ear were manually prepared directly The Reissner membrane was separated by means of fine needles and the limbus spiralis, together with the Corti organ, were removed The ligamentum spirale or only the epithelium of the stria vascularis, was isolated from the bone by fine flat chisels.

The parts of the membranous cochlea obtained were rinsed and stained *in toto* The samples were mostly not dehydrated and they were mounted into glycerin on microscope slides. After staining of the whole turns obtained in this way either the total surface preparations were examined or they were transferred into paraffin and sections were made

Staining was performed by Ehrlich alum haemotoxylin eosin, Mallory's method, gallocyanin toluidin blue the PAS reaction for polysaccharides, Hale's method and alcyan blue

The supravitally fixed labyrinths were also used for the preparation of moist microrelief samples according to Wolf (1939) A 2% solution of clear metacrylate in chloroform was applied to the moist surface of the structures of the membranous cochlea after removal of the surface fluid. After drying, the metacrylate forms a replica of the surface with all the details, which can be observed with the light microscope

Some details of the methods used will be as far as is necessary described below

thinner by dehydration. The channels of 1–3 μ in diameter are also too small to be found on cuts, especially as it depends on chance whether the cut passes through the tissue directly in the course of a channel.

Therefore other methods were used. Into the open labyrinths or the scala media resp. haematoxylin was injected after short fixation. Staining was terminated within various time intervals by thorough rinsing. Afterwards the Corti organ was isolated together with the limbus. After a short 2–3 minutes staining, only some of the cells of the limbus were stained—only the cells with the widened necks. The nuclei of the remaining interdental cells were not stained. This is considered to be evidence for the more rapid penetration of the colouring matter into those cells which were opened up by expelling the secretion through the tectorial membrane. According to this hypothesis the effluent secretion opens a hole in the tectorial membrane above the cells, entering into the endolymphatic space of the scala media.

We tried to confirm this finding by means of the microrelief replica method of wet tissue according to Wolf. This method was not yet used for the histology of the inner ear and therefore experience had to be accumulated at first for the preparation of the cavity of the membranous cochlea. In this way preparations were obtained complementing the knowledge of the plastic histology of the structures of the membranous cochlea which offered hitherto unknown views on the microrelief arrangement of the cochlear tissues (Voldřich, 1967). The replica method has its advantages. The metacrylate replica is obtained from wet tissue so that the true dimensions are retained. The replica shows even details that are not observable by the light microscope.

On the replica of the upper endolymphatic wall of the tectorial membrane in the part attached to the limbus spiralis there are depressions corresponding by their mutual distances to the size of the horizontal platelets of the interdental cells. Under larger magnification fine and deep holes become visible on the bottom of some depressions appearing on the replica (negative) as sharp protrusions on top of the bulge (Fig. 5). It is assumed that these fine projections are replicas of the entrances into the channel and that they reach up to the interdental cells. Replicas of the surface microrelief after the removal of the tectorial membrane were also made. It was found that on the border between the horizontal plates there are bulging partitions resembling convex interstitial ledges between the epithelial cells (Fig. 6 a). In the center of some platelets there is a depression of various widths and the surface of the plates is finely granulated. These granulations amount to one tenth of a μ and they could therefore correspond to the clusters of vesiculi described by Iurato (1962) on the surface of the horizontal plates which are considered to be torn off from the surface of the interdental cells and to represent eventually the building material for the tectorial membrane. The crater-like depressions in the centre of the platelets are appreciably large in some preparations. On



Fig 4 Tectorial membran The part att ched to th limbus is divided into fields. In one of them th re is a perforati n (*arrow*) × 1200

Fig. 5 R plica (negativ) of the surface of the tect rial m mbrane above the limbus × 1000

ture a tiled epithelium It is divided into irregular rounded tetra or hexa gonal fields separated from each other by clear borders. The surface of these fields looks finely granular and some of them have a limited central clear area (Fig 4)

The fields are stained by Hale s method or by alcyan blue for acid mucopolysaccharides, whereas the borders remain unstained The granula tion as well as the central clear area is also visible. The shapes and the size of the fields are comparable with those of the horizontal plates of the interdental cells

The membrane stained by haematoxylin has a different appearance. The division into fields is not visible at all only a fine network passing in a peripheral direction into the filaments of the central arching part The picture obtained after haematoxylin staining excludes the possibility that the fields could be horizontal plates torn off from the surface of the limbus Between some of the openings in the net of the membrane clear limited areas were observed which are probably identical with those appearing during staining for acid mucopolysaccharides For the fixation of the membrana tectoria cetylpyridin bromide was used as it is convenient for the fixation of acid mucopolysaccharides in the membrane (Lojda, 1965)

Communications Between the Interdental Cells and the Endolymphatic Space

The answer to the question about the further destination of the secre tion from interdental cells cannot be sought in the cut preparations of the limbus By embedding into non aqueous media (paraffin celloidine) the fine structure is appreciably damaged and the tectorial membrane is made

Acta oto-laryngologica 63 516–532 (1967)

BODY POSITION AND THE INTENSITY OF CALORIC NYSTAGMUS

A. C. COATS and SAUNDRA Y. SMITH
Houston Tex., U.S.A.

From the Department of Physiology Section of Neurophysiology and the Department of Otolaryngology Baylor University College of Medicine Houston

Caloric responses were obtained from 12 normal subjects placed by means of a rotating bed, in different positions in the sagittal plane. The entire 360° range of positions was tested in 30° steps. Nystagmus was recorded electrically and maximum speed-of-slow-component used as the intensity measure. When the experimental plot of nystagmus intensity versus body position was compared with a theoretical curve based on the endolymph-flow theory, it was found that in all positions the theoretical face-up responses were increased and the face-down responses decreased by a constant amount. Near the neutral position, on the average, a response beating in a direction opposite to the theoretical direction was elicited. The best (though as yet unproven) explanation of these results is that they are produced by a secondary "direct" caloric response which is unaffected by body position and is superimposed on the endolymph-flow response.

INTRODUCTION

Bárány (1906) suggested that caloric nystagmus is the result of convective movement of endolymph in the horizontal semicircular canal. It is now almost universally believed that this "endolymph-flow" mechanism is at least the major source of caloric nystagmus. However, studies of the effect of body position on caloric nystagmus have produced the following results which cannot be accounted for by Bárány's theory. McNally and colleagues (1947) reported that, for both warm and cold caloric stimuli, the duration of the caloric nystagmus in the face-up position is greater than in the face-down position. Behrman (1940) reported that the two points of reversal of the caloric response do not lie 180° apart, rather the face-up position constitutes over 200° and the face-down position less than 160° of the 360° arc. The finding of both McNally *et al.* (1947) and Behrman (1940) have been confirmed by Jongkees (1948 *b*).

In the series of experiments reported here, the effect of body position on caloric nystagmus has been determined using a more quantitative method than has been employed before. The results confirm the above-cited deviations from endolymph-flow theory and suggest that these deviations are different manifestations of a single effect.

mittels verschiedener Methoden ermittelt wurden Die Zellen scheiden ein wasserklares Sekret in den endolymphatischen Raum der Scala media durch die Tektorialmembrane ab Die Zellsekretion wird durch Pilocarpin stimuliert. Zugleich werden die neuen Erkenntnisse über die plastische Anordnung der Limbusoberfläche und über die Struktur der Tektorialmembran angeführt.

REFERENCES

Borghesan, E., 1948 Zona vascolo-epiteliale d lla benderella di coniglio considerata probabile sorgente di nd linfa. *Estr dagli Atti della Clini a O.R.L. dell'Universitá di Pal rmo 49* 1 Quotati n Iurato, S., 1962.

Friedmann, I., 1962 Cytology of the ear *Brit Med Bull 18*, 209

Iurato, S., 1960 Submicroscopic structure of the membranous labyrinth. I. The tectorial membrane *Z Zellforsch 51* 105

— 1962 Submicroscopic structure of the membranous labyrinth. II. The s pporting structure of Corti's organ *Z Zellforsch., 56* 40.

Kawamoto, K., 195 Experimental studies on the influence of vari us chemicals upon the ear-labyrinth, when injected into the tympanic cavity *J Otorhinolaryng Soc. Jap 60* Abstr 23–29 In Arch. Ohr Nas. Kehlkopfheilk., *60* 3, 228 (1958)

Lojda, Z., 1965 Fixati n in histochemistry *Folia Morphologica* (Prague) *13* 65.

Miyake, H., 1960 Biochemical study of labyrinthine fluids. *J Otorhinolaryng Soc Jap., 63* Suppl. 2. 1 In Arch. Ohr Nas. Kehlkopfheilk., *68* 4 31 (1960)

R ucm, S., Köstlin, A Schneider, E. A., and Schindler, K., 1963 Argument for the permeability of R issner membrana. *Laryngoscope 3* 135

Smith, C. A., 1951 Capillary areas of th cochlea in the guinea pig. *Laryngoscope 61*, 10 3.

Spoendlin, H 195 Elektron nmikroskopische Untersuchu gen am Cortischen Organ des Meerschw inchens. *Pract Otorhinolaryng* (Basel) *19* 318.

Szasz, T., 1926 Experimentelle Untersuchung n über di Einwirkung des Pilokarpins und den Innen hrdruck des Hundes. *Passows B itr 23* 619

Tonndorf J Duval, A J., and Reneau J P., 1962 P rmeability of intracochlea membranes to vari us ital stains. *Ann. Ol I 1* 801

Tuboi, K., 1960 Influ nce of drugs on lab rinthi fluid production. *J Ol rhinolaryng. Soc Jap., 63* 15. In Arch. Oh Nas. K hlkopfheilk., *69* 1 83 (1960)

Voldrich, L., 1966 The connection of m mbrana tect ria with the hairs of sensory cell and with Hensen cells. *C Ol laryng* (Pragu) *15* 257

— 1967 Plastic hist l gy of the ductus cochlearis of the guin a pig *Folia M rphologica* (Pragu) *15* 26

Wolf J 1939 *In* Mikro k pi ká technika. *SZdN* Prague (1954)

Labo at ry of Ot laryngology
C. hoslovak A ad my f Sciences
L n mocni P agu 2
C. hoslovak a

Recei ed Jan 20 1966

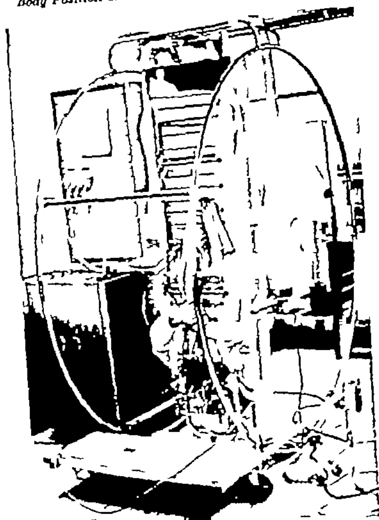


Fig. 1. Method of positioning the subject. The subject is shown in the modified Circo-lectric bed in the 270 (head-down) position.

the position measurements reported here have validity only as relative and not as absolute quantities. It will be shown, however, that this imprecision does not affect the conclusions of this report.

Control experiments designed to rule out the possibility that head movements within the confines of the faceplece were responsible for the reported results were carried out, and these are described below.

Irrigating procedure

Forty-second irrigations at 30 C and 44 C were done. The irrigating vessel was a two-gallon polyethylene "aspirator bottle" (a bottle with a spout at the bottom) with the neck removed to allow easy access of a thermometer. The bottle was suspended from an intravenous stand and, before

METHODS

General

Warm (44 C) and cold (30 C) caloric responses were obtained from human subjects placed in different positions in the anteroposterior plane. The entire 360 range was tested in 30 steps. The caloric responses were recorded electronystagmographically (abbreviated ENG) and maximum speed-of slow-component was used as the measure of caloric nystagmus "intensity"

Experimental subjects

Healthy male medical students, between the ages of 20 and 23 years, with no past history of neurological or otological disease, were used Data from 12 subjects are included in this report Some data were obtained from 4 additional subjects, but study of these subjects was terminated prematurely either because of unusually poor ENG records (one subject) or because of nausea and vomiting after the first few irrigations (3 subjects) Of the 12 subjects included 4 were left handed From 3 of the 12 subjects, at least 2 caloric responses in all test positions (a complete revolution in 30 steps) were obtained Data from the remainder of the subjects were used largely to confirm the face up face-down difference observed with these 3 (see Table 1)

Procedure for positioning the subject

A Circo-electric bed (Stryker Corp) which had been modified so that it would rotate through 360 was used to position the subject In order to immobilize the subject s head a facepiece consisting of a metal frame covered with foam rubber was attached to the anterior frame of the bed and fitted firmly over the subject s face Shoulder straps attached to the bed frame near the foot prevented the subject from sliding downward in the head-down positions. A photograph of bed and subject in the head down" position is shown in Fig 1

A 360 protractor with a plumb-bob attached to its axis was used to measure the position of the bed The operation of this protractor is illustrated diagrammatically in Fig 2 This diagram also serves to define the position nomenclature used in this report As can be seen supine is designated 0 standing 90 prone, 180 and head down 270

It will be noted that only the position of the bed relative to the direction of gravity is directly measured The position of the subject and particularly of the subject s head is not directly measured At the beginning of each experimental run, the facepiece was positioned with the subject in the supine position. Care was taken to see that the head was level (usually sighted from forehead to chin) Nevertheless, different subjects assumed somewhat different head positions while in the supine position Therefore

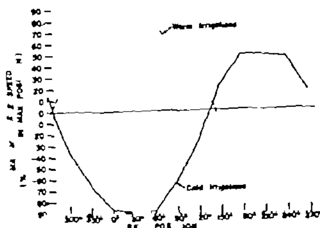


FIG. 7. A erage warm nd cold loric responses in diff rent bed positions. T obtai these plots, the al es from each of the curves plotted in Figs. 5 and 6 were pressed per cent of the maximum lue in the curve (which usually occurred at 30 but sometimes occurred (0°) These percentages were then eraged to obtai the composite plots sho here.

In Fig. 7 are shown plots of warm and cold *nystagmus intensity obtained* by averaging together the data from the 5 subjects plotted in Figs. 5 and 6. Before averaging, all values in each curve were expressed as a per cent of the maximum intensity in the curve (usually occurring at 30 but occa sionally occurring at 0) These composite" curves support and further emphasize the above findings and reveal the additional fact that if nystagmus intensities are expressed as a per cent of maximum, the warm and cold curves are symmetrical.

Further Study of the Reversal Point of the Caloric Nystagmus

One corollary of the observation that the face up responses cover a l rger segment of the 300 arc than the face-down responses is that, in areas near the theoretical rev rsal point, the caloric irrigation must elicit a nystagmu which beats in the opposite direction to that predicted by the ndolymph-flow theory

In order to substantiate this conclusion, irrigations were done on 3 subjects while placed in positions near the reversal point and between the 30 increments routinely used. The following results were obtained (1) The irrigation nearly always produced a nystagmus in one or the other direction so that ev n with careful adjustment of bed position, it was very difficult to obtain a true zero response Thus the "neutral zone" of approximately 10 which wa described by Behrman (1940) could not be demonstrated when the *caloric nystagmus* was recorded with eyes closed. (2) The re ponses in the vicinity of the zero point showed a great deal of

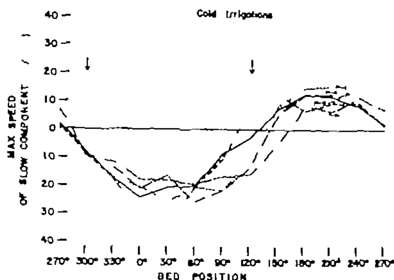


Fig. 5 Cold caloric responses in different bed positions Included are all subjects from whom sufficient data was obtain d to produce meaningful plots Arrows indicate rev rsal points based on the fluid flow theory

versus bed position obtained from all subjects tested in a sufficient number of positions to produce meaningful plots. Each point is an average of at least two values

It can be seen that (1) The caloric responses in the face-up positions are consistently of greater intensity than the caloric responses in the face-down positions (2) The "face up" responses cover a larger segment of the 360 arc than the face-down responses. (3) The curves appear to approxi mate a sine function (4) The findings are similar for both hot or cold irrigations.

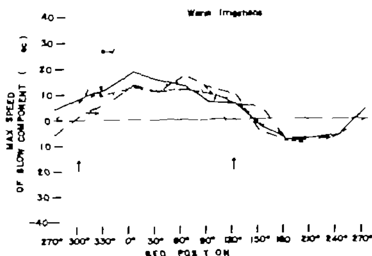


Fig. 6 Warm cal lc responses i different bed po iti from the same bject shown in Fig 5

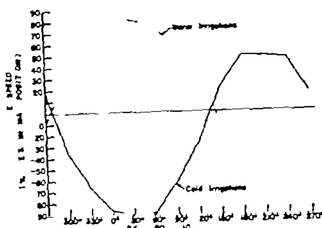


Fig. 7. Average warm and cold caloric responses in different bed positions. To obtain these plots, the values from each of the curves plotted in Figs. 5 and 6 were expressed per cent of the maximum values in the curve (which usually occurred at 30° but sometimes occurred at 0°). These percentages were then averaged to obtain the composite plot shown here.

In Fig. 7 are shown plots of warm and cold nystagmus intensity obtained by averaging together the data from the 5 subjects plotted in Figs. 5 and 6. Before averaging, all values in each curve were expressed as a per cent of the maximum intensity in the curve (usually occurring at 30° but occasionally occurring at 0°). These composite curves support and further emphasize the above findings and reveal the additional fact that if nystagmus intensities are expressed as a per cent of maximum, the warm and cold curves are symmetrical.

Further Study of the "Reversal Point" of the Caloric Nystagmus

One corollary of the observation that the face-up responses cover a larger segment of the 360° arc than the face-down responses is that, in areas near the theoretical reversal point, the caloric irrigation must elicit a nystagmus which beats in the opposite direction to that predicted by the endolymph-flow theory.

In order to substantiate this conclusion, irrigations were done on 3 subjects while placed in positions near the reversal point and between the 30° increments routinely used. The following results were obtained: (1) The irrigation nearly always produced a nystagmus in *one or the other direction* so that, even with careful adjustment of bed position, it was very difficult to obtain a true zero response. Thus the "neutral zone" of approximately 10° which was described by Behrman (1940) could not be demonstrated when the caloric nystagmus was recorded with eyes closed. (2) The responses in the vicinity of the zero point showed a great deal of

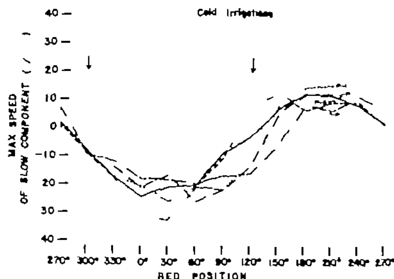


FIG. 5 Cold caloric responses in different bed positions. Included are all s bjects from wh m ufficient data was obtained to produce meaningf l plots. Arrows indicate reversal points based on the fluid flow theory

versus bed position obtained from all subjects tested in a sufficient number of positions to produce meaningful plots Each point is an average of at least two values

It can be seen that (1) The caloric responses in the face-up positions are consistently of greater intensity than the caloric responses in the face-down positions (2) The face-up responses cover a larger segment of the 360 arc than the face-down" responses (3) The curves appear to approxi mate a sine function (4) The findings are similar for both hot or cold irrigations

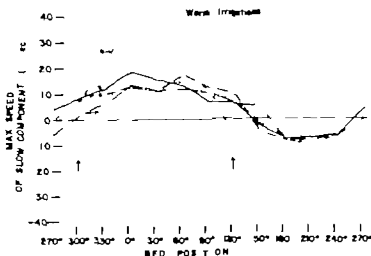


FIG. 6 Warm l ric respo ses in diff re t bed po iti n from th same s bject sh wn in Fig 5

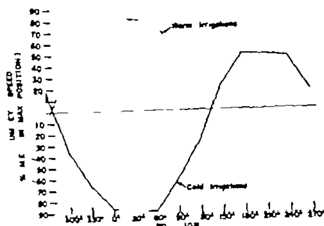


Fig. 7. A rage w rm ad cold caloric responses in diff rent bed positions. T obtain these plots, the alues from ach of the curves plotted in Figs. 5 and 6 were expressed as per cent of the maxim m alue in the curv (which usually occurred at 30 but sometimes occurred t 0°). These perce tages were then eraged to obtain the composite plots show here

In Fig. 7 are shown plots of warm and cold nystagmus intensity obtained by averaging together the data from the 5 subjects plotted in Figs. 5 and 6. Before averaging, all values in each curve were expressed as a per cent of the maximum intensity in the curve (usually occurring at 30 but occasionally occurring at 0) These "composite" curves support and further emphasize the above findings and reveal the additional fact that if nystagmus intensities are expressed as a per cent of maximum the warm and cold curves are symmetrical

Further Study of the Reversal Point of the Caloric Nystagmus

One corollary of the observati n that the face up responses cover a larger segment f the 360 arc than the face-down responses is that, in areas near the theoretical reversal point, the caloric irrigation must elicit nystagmus which beats in the opposite direction to that predicted by the endolymph-flow theory

In order t substantiate this conclusion, irrigations were done on 3 subjects while placed in positions near the reversal point and between the 30 increment routinely used. The f llowing results were obtained (1) The irrigation nearly always produced a nystagmus in one or the other direct n so that ev n with careful adjustment f bed position, it was very difficult t obtain a true zero response Thus the "neutral zone" of approximately 10 which was described by Behrman (1940) could not be demonstrated when the caloric nystagmus was recorded with eyes closed. (2) The responses in the vicinity of the zero point showed a great deal of

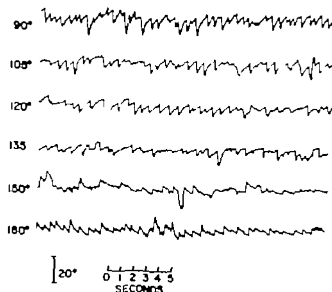


Fig 8 Caloric re ponses near the reversal point. The subject is no P 1 Each record was taken from th period of maximum nystagmus inte sity Bed po itions were varied in 15 increments instead of 30 as in Figs. 2 and 3 The left beating nystagmus t 135 1 past the theoretical re\ rsal point, is readily apparent

variability and were markedly altered by relatively small changes in head position It will be noted that both this and observation no 1 are to be expected if the plot of body position versus caloric nystagmus is sinusoidal, since it is at the zero point that the sine curve is changing most rapidly (3) In spite of the variability of the responses, when careful attention was paid to head position it was found possible to demonstrate a 'paradoxical nystagmus in the vicinity of the reversal point An example is shown in Fig 8 The cold caloric responses from this subject (P 1) were maximal in the 30 and 210 positions Hence according to the endolymph flow theory the reversal point between the face up and face-down responses ought to have been at 120 As can be seen, a relatively strong left beating nystagmus is still present at 120 and persists 15 beyond, in the 135 position The left beating caloric nystagmus elicited in the 135 position is thus paradoxical in that it beats in a direction opposite to the nystagmus which would be elicited by endolymph flow

Confirmation of the Difference Between Maximum Face up and Face-down Intensities Using Data from all Subjects

In Table 1 are listed maximum caloric nystagmus intensities obtained in the face-up and face-down positions from all test subjects. Where available 30 and 210 positions are shown In several cases only 0 and 180 positions were available, and these positions were therefore substituted in these instances

In Table 2 is shown a comparison of the intensities of the face up and

TABLE 1 *Maximum caloric nystagmus intensities (degrees/sec) in the face-up and face-down positions*

	Cold irrigations			Warm irrigations		
Subject	Face-up	Face-down	F U F.D	Face-up	Face-down	F U F.D
P 1	25.9	15.6	+10.3	16.0*	7.0*	+9.0
P 2	20.5	9.8	+10.7	15.5	8.3	+7.2
P-3	18.1	6.6	+11.5	11.2	8.5	+2.7
P-4	22.1	23.4	−1.3	—	—	—
P-5	16.4	12.7	3.7	12.5	8.5	+4.0
P-6	32.1	9.4*	+22.7	—	—	—
P 7	40.5	31.1	9.4	26.0	16.0	+10.2
P-9	35.6*	31.3*	4.3	47.5	20.0*	+27.5
P 10	37.5	9.5	23.0	31.2	10.6	+20.6
P 11	14.0	6.2	7.8	—	—	—
P 12	32.8	30.7	2.1	—	—	—
P 13	17.4*	12.4	5.0	—	—	—

* 0° and 180° positions. All others were taken from the 30° and 210° positions.

face-down responses listed in Table 1 As shown the face-up response was greater than the face-down response in all instances but one (the cold responses from subject P-4) However a second subject (P 12) showed face-up and face-down responses which differed by so little, relative to the absolute values of his nystagmus intensity that the responses must be considered not to differ significantly Hence it must be concluded that, while the intensity of the face-up caloric response is usually greater than the intensity of the face-down response, this is not necessarily true in all individuals.

Evaluation of Possible Causes of the Face-up Versus Face-down Difference

(1) An artifact due to the effect of gravity on the direction of flow of the irrigating water

When the body is placed in different positions, the flow of the irrigating water in the ear canal will differ For example in the face-up position the

TABLE 2.

	Cold irrigations	Warm irrigations
Face-down > Face-up	1	0
Face-up > Face-down	11	7
Totals	12	7

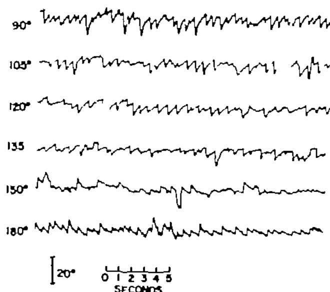


Fig 8 Caloric responses near the reversal point The subject is no P-1. Each record was taken from the period of maximum nystagmus intensity Bed positions were varied in 15 increments instead of 30 as in Figs. 2 and 3 The left beating nystagmus at 135 15 past the theoretical reversal point, is readily apparent.

variability and were markedly altered by relatively small changes in head position It will be noted that both this and observation no 1 are to be expected if the plot of body position versus caloric nystagmus is sinusoidal, since it is at the zero point that the sine curve is changing most rapidly (3) In spite of the variability of the responses, when careful attention was paid to head position it was found possible to demonstrate a "paradoxical nystagmus in the vicinity of the reversal point. An example is shown in Fig. 8 The cold caloric responses from this subject (P 1) were maximal in the 30 and 210 positions Hence, *according to the endolymph flow* theory the reversal point between the face-up and face-down responses ought to have been at 120 As can be seen a relatively strong left-beating nystagmus is still present at 120 and persists 15 beyond, in the 135 position The left beating caloric nystagmus elicited in the 135 position is thus "paradoxical in that it beats in a direction opposite to the nystagmus which would be elicited by endolymph flow

Confirmation of the Difference Between Maximum Face-up and Face-down Intensities Using Data from all Subjects

In Table 1 are listed maximum caloric nystagmus intensities obtained in the face up and face-down positions from all test subjects. Where available 30 and 210 positions are shown In several cases only 0 and 180 positions were available and these positions were therefore substituted in these instances.

In Table 2 is shown a comparison of the intensities of the face up and

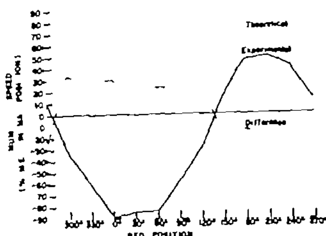


Fig. 9 Theoretical and experimental caloric-response versus bed-position curves. The "experimental" curve was obtained by averaging absolute values from the warm and cold curves shown in Fig. 7. Negativity and positivity were determined arbitrarily. The theoretical curve was obtained by taking the absolute difference between the 30 and 210° points on the experimental curve and dividing by two to obtain the 30° and 210° points on the theoretical curve. Zero values were taken at 120 and 300°. The "difference" curve was obtained by subtracting experimental from theoretical and arbitrarily designating enhancement of the theoretical response positive and "suppression" of the theoretical response as negative.

were determined by dividing by two the total distance between the experimentally obtained negative and positive peaks (thus expressing the assumption that the face-up response ought, theoretically, to equal the face-down response).

Included in Fig. 9 is a plot of the difference between the theoretical and experimental curves, with positive arbitrarily designated as "enhancement" of the theoretical response and negative as "suppression" of the theoretical response. It will be noted that this difference curve appears essentially linear, being made non linear only by the fact that differences in the face-down positions were arbitrarily called negative and those in the face-up position arbitrarily called positive. The difference curve therefore substantiates the impression, obtained from inspection of the two curves, that the theoretical and experimental curves are parallel. This fact is still further emphasized by the demonstration in Fig. 10 that, if the baseline of the experimental curve is moved upward by an amount which will cause the positive maximums (at 210°) of the theoretical and experimental curves to coincide, the theoretical and experimental curves appear to be essentially superimposable.

It would appear from comparison of the theoretical and experimental curves presented in Figs. 9 and 10 that the experimental caloric-response, bed-position curve is sinusoidal, in agreement with the endolymph-flow theory. However, in comparison with the theoretical curve, the entire ex-

The caloric responses obtained in these two positions not only showed clear predominance of the face up response, but also showed no significant quantitative difference from the responses obtained with the subject in the bed. This experiment rules out the possibility that somatosensory input alone is responsible for the face-up versus face-down difference but does not rule out the possibility that neck proprioceptors and the somatosensory system work synergetically If this is the case, however it seems likely that the otolith organs would also play a part. The question then becomes one of otolith (and/or other body position receptor systems) influence, and this is considered below

(*b*) *Neck strain* Even though in the bed there was only minimal variation of the position of the head with respect to the body there was still a variation in the force applied to the subject s head which had to be resisted by muscular opposition In order to evaluate the possibility that this "neck strain" may have been responsible for modifying the caloric response the following experiment was performed on 2 subjects Caloric responses were obtained while the subject was in the sitting position The experimenter applied backward neck strain by pressing backward against the subject s forehead and forward against the subject s back and having the subject resist this procedure Forward neck strain was applied by pressing forward against the back of the head and backward against the chest Both "forward" and backward neck strain was applied during the maximal caloric responses following both warm and cold irrigations. No significant change in the caloric nystagmus was produced It was therefore concluded that neck strain did not play a part in modifying the caloric nystagmus.

DISCUSSION

According to the endolymph flow theory the caloric stimulus acts by changing the density of a part of the endolymph in the horizontal semi circular canal thereby causing gravity to move this part of the fluid relative to the rest of the endolymph (i.e., the mechanism of convection-current formation) The acceleration applied to the portion of endolymph where density has been altered should be proportional to the force vector of gravity acting on the canal The gravity force vector is, in turn, proportional to the sine of the angle made by the canal with the horizontal Therefore, if the endolymph flow theory is valid, the plot of caloric nystagmus intensity versus body position ought to be sinusoidal

In order to determine whether or not this is the case a composite plot of the warm and cold curves shown in Fig 7 was made and compared with a theoretical nystagmus-intensity versus body position curve This comparison is illustrated in Figs 9 and 10 In obtaining the theoretical curve (dashed line) the maximum and minimum were assumed to occur at 30 and 210 The amounts of the theoretical maximum and minimum

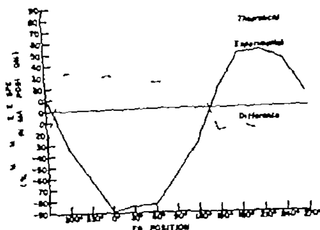


FIG. 9. Theoretic l and perimental caloric-response ersus bed-position curs s. The "e perimental" curs w obt i ed by eraging absolut al es from the warm and cold curves show in Fig. 7 Negati ly and positi ity were determined rbitrarily. The theoretical curs was obt ined by taking the absolute difference between the 30 ad 210 points on the perime tal curs nd di iding by t to obtai th 30° and 210° point on the theoretical curve. Zero alues were taken t 120 and 300°. The *diff renc curs* obt ined by subtracting experimental from theoretical and arbitrarily designating enhanceme t of the theoretical response as positi and "suppression f the theoretical response as negati e.

were determined by dividing by two the total distance between the experimentally obtained negative and positive peaks (thus expressing the assumption that the face-up response ought, theoretically to equal the face-down response)

Included in Fig. 9 is a plot of the difference between the theoretical and experimental curves, with positive arbitrarily designated as "enhancement of the theoretical response and negative as suppression" of the theoretical response It will be noted that this difference curve appears essentially linear being made non-linear only by the fact that differences in the face down positions were arbitrarily called negative and those in the face-up positions arbitrarily called positive The difference curve therefore substantiat the impression, obtained from inspection of the two curves, that the theoretical and experimental curves are parallel. This fact is still further emphasized by the demonstration in Fig. 10 that, if the baseline of the experimental curve is moved upward by an amount which will cause the positiv maximums (at 210) of the theoretical and experimental curves t coincide the theoretical and experimental curves appear to be essentially uperimposable

It w uld appear from comparison of the theoretical and experimental curves presented in Figs. 9 and 10, that the *experimental caloric response, bed-position curve* is sinusoidal, in agreement with the endolymph-flow theory However in comparison with the theoretical curve, the entire ex

of body position is added to the caloric nystagmus. In order to produce enhancement of face-up and suppression of face-down responses, this secondary response would beat away from the irrigated ear with cold irrigations and toward the irrigated ear with warm irrigations.

Several observations have been published which suggest that temperature change can produce a vestibular response by means other than convection currents in the semicircular canals Most convincing of these is the occasional observation in clinical material of the presence of a caloric response in the complete absence of a rotational response (Jongkees, 1948 *b*) A related observation on experimental animals is that a caloric response can be elicited from a labyrinthectomized ear (Borries, 1922 Fujimori, 1924 Gernandt, 1949) Neither of these non-convective" caloric responses reverses direction with change in body position from ampulla up to ampulla down

Jongkees (1948 *b*) has suggested that a secondary caloric response could occur via a local vascular reaction to the caloric stimulus, a reflex from the canal wall and/or tympanic membrane or by virtue of a direct effect of temperature on either the vestibular end organ or the nerve endings.

The most important argument against the "direct-effect hypothesis is the small magnitude of the temperature change that actually reaches the horizontal semicircular canal This has been measured by Cawthorne & Cobb (1954) at 0 15 C to 1 6 C, with a mean of 0 67 C for 30 C irrigations and at 0.5 C to 1 6 C, with a mean of 0 8 C, for 44 C irrigations. However Coats (1965) has recently observed that temperature changes of the same order of magnitude as those measured by Cawthorne & Cobb produce significant changes in the amplitude of the auditory nerve response to a click stimulus. In this series of experiments, the cat was the experimental animal The thermal stimulus was applied with a "thermoelectric cold probe" whose tip was placed firmly against the bony ledge beneath the round window It was observed that the amplitude of the click action potential increased with warming and decreased with cooling, and that these changes were always completely reversible if the probe temperature was kept within 15 C of body temperature Unmistakable amplitude changes could always be seen in response to changes of 5 C. At 2 C, the changes were submerged in the random variations of the click action potential amplitude but could still always be demonstrated if several amplitudes at each temperature were averaged together Since the above temperatures were measured at the bony surface beneath the round window it is probable that the temperature changes actually reaching the sensory epithelium were significantly smaller

Thus, action potential responses from the cochlear portion of the inner ear have been shown to be modified by temperature changes which are of the same order of magnitude as the temperature changes induced in the labyrinth by the caloric stimulus. This observation considerably weakens the argument that the temperature change reaching the vestibular end organ as a result of a caloric irrigation must necessarily be too small to act as a direct stimulus.

Also arguing in favor of a direct end-organ effect producing the "secondary response" postulated to modify the primary endolymph flow response is the fact that, if the direct effect on the vestibular organ were analog us to the direct effect on the cochlea, the postulated secondary response would be in the appropriate direction. Thus, warming would be expected to increase neural discharge hence would produce a nystagmus beating toward the irrigated ear (regardless of body position) and would, theref re add to the face-up response and subtract from the face-down response. Conversely cooling, by reducing neural discharge, would elicit a nystagmus beating away from the irrigated ear and this response would also add to the face-up response and subtract from the face-down response.

Thus, it appears that the most convincing of the several possible explana tion of the shift of the caloric response, bed position curve from the values *expected from the endolymph-flow* theory is that a direct effect of the thermal stimulus on the vestibular *end organ is superimposed on the endo-lymph fl w effect.*

ZUSAMMENFASSUNG

Wir haben kalor sch Re ktion n von 12 normalen Versuchspersonen (die mit tel ines Drehbettes in verschied nen Lagen in der Sagittalebene gestellt wur den) erhalten. Der ganze 360 -Bereich der Positionen wurde in Stufen von 30 ge-test t. Der Nystagmus wurde durch elektrische Methoden registriert. Die Höchst geschwindigkeit de langsamen Nystagmusphase wurde als Intensität verwendet. Als ma die Erfahrungskurve der Nystagmus-Intensit t gegen di Lage de Kör pers m t e ner theoretischen Kurve di auf die Endolymphe-Fluss-Theorie ge-gründet ist erglich, fand man in jeder Lage eine (bei unveränderlicher Quanti-tät) Vergrösserung der Gesicht-aufwärts"-Reaktionen und auch eine (bei unver änderlicher Quantität) Verminderung de Gesicht-aufwärts Reaktionen. Bei der neutr len Lage ergab sich ine durchschnittliche Reaktion, die gegenüber der theoret schen Richtu g verb f. Die Ergebn sse können durch eine untergeordnete di rekte kalo ische R ktion (die bei Lage des Körpers nicht beeinflusst ist) bew rkt werden. Diese Erklärung ist abe bis jetzt nicht bestätigt.

REFERENCES

Aas, K. M., 1963 On the reenacting of the method logy for the timulation of the stib-lar pparatus. A I Otolaryng. (Stockh.) Suppl. 182.

Bl Th, 1964 I tersuchu gen über den om Vest bularapparat des Ohres reflekto-isch ausgelösten rhythmischen Nystagmus nd seine Begl iterscheinungen. Mschr Oh heilk 48 193.

Lena N. W 1910 The Indifferenzlagen nd Nystagmusgebiete. Acta Otolaryng. Stockh. Suppl. 48.

Bo son, V. J nd Boo s, M. A 1964 I teraction of linear and angular accelerations on vesti bula receptors I man. A rospace Med., 37 144.

Fernandez M 1961 Studies of positional ystagmus in the human centrifuge. Acta Otolaryng. (Stockh.) S ppl. 163.

35 596

of body position is added to the caloric nystagmus. In order to produce enhancement of face-up and suppression of face-down responses, this secondary response would beat away from the irrigated ear with cold irrigations and toward the irrigated ear with warm irrigations

Several observations have been published which suggest that temperature change can produce a vestibular response by means other than convection currents in the semicircular canals. Most convincing of these is the occasional observation in clinical material of the presence of a caloric response in the complete absence of a rotational response (Jongkees, 1948 *b*) A related observation on experimental animals is that a caloric response can be elicited from a labyrinthectomized ear (Borries, 1922 Fujimori, 1924 Gernandt, 1949) Neither of these 'non-convective' caloric responses reverses direction with change in body position from ampulla up to ampulla down

Jongkees (1948 *b*) has suggested that a secondary caloric response could occur via a local vascular reaction to the caloric stimulus, a reflex from the canal wall and/or tympanic membrane, or by virtue of a direct effect of temperature on either the vestibular end organ or the nerve endings.

The most important argument against the 'direct-effect' hypothesis is the small magnitude of the temperature change that actually reaches the horizontal semicircular canal This has been measured by Cawthorne & Cobb (1954) at 0 15 C to 1 6 C, with a mean of 0 67 C for 30 C irrigations and at 0.5 C to 1 6 C, with a mean of 0 8 C, for 44 C irrigations. However Coats (1965) has recently observed that temperature changes of the same order of magnitude as those measured by Cawthorne & Cobb produce significant changes in the amplitude of the auditory nerve response to a click stimulus In this series of experiments, the cat was the experimental animal The thermal stimulus was applied with a "thermoelectric cold probe" whose tip was placed firmly against the bony ledge beneath the round window It was observed that the amplitude of the click action potential *increased* with warming and decreased with cooling, and that these changes were always completely reversible if the probe temperature was kept within 15 C of body temperature Unmistakable amplitude changes could always be seen in response to changes of 5 C At 2 C, the changes were submerged in the random variations of the click action potential amplitude, but could still always be demonstrated if several amplitudes at each temperature were averaged together Since the above temperatures were measured at the bony surface beneath the round window it is probable that the temperature changes actually reaching the sensory epithelium were significantly smaller

Thus, action potential responses from the cochlear portion of the inner ear have been shown to be modified by temperature changes which are of the same order of magnitude as the temperature changes induced in the labyrinth by the caloric stimulus. This observation considerably weakens the argument that the temperature change reaching the vestibular end organ as a result of a caloric irrigation must necessarily be too small to act as a direct stimulus.

Also arguing in favor of a direct end-organ effect producing the "secondary response" postulated to modify the primary endolymph-flow response is the fact that, if the direct effect on the vestibular organ were analogous to the direct effect on the cochlea, the postulated secondary response would be in the appropriate direction. Thus, warming would be expected to increase neural discharge, hence would produce a nystagmus beating toward the irrigated ear (regardless of body position) and would, therefore add to the face-up response and subtract from the face-down response. Conversely cooling, by reducing neural discharge, would elicit a nystagmus beating away from the irrigated ear and this response would also add to the face-up response and subtract from the face-down response.

Thus, it appears that the most convincing of the several possible explanations of the shift of the caloric-response bed position curve from the values expected from the endolymph-flow theory is that a direct effect of the thermal stimulus on the vestibular end organ is superimposed on the endolymph flow effect.

ZUSAMMENFASSUNG

Wir haben kalorische Reaktionen von 12 normalen Versuchspersonen (die mit Hilfe eines Drehbettes in verschiedenen Lagen in der Sagittalebene gestellt wurden) erhalten. Der ganze 360°-Bereich der Positionen wurde in Stufen von 30° getestet. Der Nystagmus wurde durch elektrische Methoden registriert. Die Höchstgeschwindigkeit der langsamen Nystagmusphase wurde als Intensität verwendet. Als man die Erfahrungskurve der Nystagmus-Intensität gegen die Lage des Körpers mit einer theoretischen Kurve, die auf die Endolymphe-Fluss-Theorie gegründet ist, verglich, fand man in jeder Lage eine (bei unveränderlicher Quantität) Vergrösserung der "Gesicht aufwärts"-Reaktionen und auch eine (bei unveränderter Quantität) Verminderung der "Gesicht-aufwärts" Reaktionen. Bei der neutralen Lage ergab sich eine durchschnittliche Reaktion, die gegenüber der theoretischen Richtung verlief. Die Ergebnisse können durch eine untergeordnete "direkte" kalorische Reaktion (die bei Lage des Körpers nicht beeinflusst ist) bewirkt werden. Diese Erklärung ist aber bis jetzt nicht bestätigt.

REFERENCES

Arslan, M. 1955. On the renewing of the methodology for the stimulation of the vestibular apparatus. *Acta Otolaryng.* (Stockh.) Suppl. *122*.

Bárány, R. 1906. Untersuchungen über den vom Vestibularapparat des Ohres reflektorisch ausgelösten rhythmischen Nystagmus und seine Begleiterscheinungen. *Mschr. Ohrenheilk. 40*, 193.

de [illegible], W. 1940. Über Indifferenzlage und Nystagmusgebiete. *Acta Otolaryng.* (Stockh.) Suppl. 40.

Benson, A. J. and Bodin, M. A. 1966. Interaction of linear and angular accelerations on vestibular receptors in man. *Aerospace Med.*, *37*, 144.

Bergstedt, M. 1961. Studies of positional nystagmus in the human centrifuge. *Acta Otolaryng.* (Stockh.) Suppl. *165*.

of body position is added to the caloric nystagmus. In order to produce enhancement of face-up and suppression of face-down responses, this secondary response would beat away from the irrigated ear with cold irrigations and toward the irrigated ear with warm irrigations.

Several observations have been published which suggest that temperature change can produce a vestibular response by means other than convection currents in the semicircular canals Most convincing of these is the occasional observation in clinical material of the presence of a caloric response in the complete absence of a rotational response (Jongkees, 1948 *b*) A related observation on experimental animals is that a caloric response can be elicited from a labyrinthectomized ear (Borries, 1922 Fujimori, 1924 Gernandt, 1949) Neither of these "non-convective" caloric responses reverses direction with change in body position from ampulla up to ampulla down

Jongkees (1948 *b*) has suggested that a secondary caloric response could occur via a local vascular reaction to the caloric stimulus, a reflex from the canal wall and/or tympanic membrane or by virtue of a direct effect of temperature on either the vestibular end organ or the nerve endings.

The most important argument against the direct-effect hypothesis is the small magnitude of the temperature change that actually reaches the horizontal semicircular canal This has been measured by Cawthorne & Cobb (1954) at 0 15 C to 1 0 C, with a mean of 0 67 C for 30 C irrigations and at 0 5 C to 1 0 C, with a mean of 0 8 C, for 44 C irrigations. However Coats (1965) has recently observed that temperature changes of the same order of magnitude as those measured by Cawthorne & Cobb produce significant changes in the amplitude of the auditory nerve response to a click stimulus In this series of experiments, the cat was the experimental animal The thermal stimulus was applied with a thermoelectric cold probe" whose tip was placed firmly against the bony ledge beneath the round window It was observed that the amplitude of the click action potential increased with warming and decreased with cooling, and that these changes were always completely reversible if the probe temperature was kept within 15 C of body temperature Unmistakable amplitude changes could always be seen in response to changes of 5 C. At 2 C, the changes were submerged in the random variations of the click action potential amplitude but could still always be demonstrated if several amplitudes at each temperature were averaged together Since the above temperatures were measured at the bony surface beneath the round window it is probable that the temperature changes actually reaching the sensory epithelium were significantly smaller

Thus, action potential responses from the cochlear portion of the inner ear have been shown to be modified by temperature changes which are of the same order of magnitude as the temperature changes induced in the labyrinth by the caloric stimulus. This observation considerably weakens the argument that the temperature change reaching the vestibular end organ as a result of a caloric irrigation must necessarily be too small to act as a direct stimulus.

Also arguing in favor of a direct end-organ effect producing the "secondary response" postulated to modify the primary *endolymph-flow* response is the fact that, if the direct effect on the vestibular *organ* were *analogous* to the direct effect on the cochlea, the postulated secondary response would be in the appropriate direction. Thus, warming would be expected to increase neural discharge, hence would produce a nystagmus beating toward the irrigated ear (regardless *of body position*) and would therefore, add to the face-up response and subtract from *the face-down* response. Conversely, cooling, by reducing neural discharge, would elicit a nystagmus beating away from the irrigated ear and this response would also add to *the face-up response* and subtract from the face-down response.

Thus, it appears that the most *convincing* of the several possible explanations of the shift of the caloric-response, bed *position curve from the* values expected from the endolymph-flow theory is that a direct effect of the thermal stimulus on the vestibular end organ is superimposed on the endolymph-flow effect.

ZUSAMMENFASSUNG

Wid haben kalorische Reaktionen von 12 normalen Versuchspersonen (die mit t l eines Drehbettes in verschiedenen Lagen in der Sagittalebene gest llt wurden) erhalten. Der ganze 360 -Bereich der Positionen wurde in Stufen on 30 getestet. Der Nystagmus wurde durch elektrische Methoden registriert. Die Höchstgeschwindigkeit der langsamen Nystagmusphase wurde als Intensität verwendet. Als man die Erfahrungskurve der Nystagmus-Intensität gegen die Lage des Körpers mit einer theoretischen Kurve, die auf die Endolymphe-Fluss-Theorie gegründet st, verglich, f nd man in jed r Lage eine (bei unveränderlicher *Quantität*) Vergrösserung der *Gesicht-a fwärts" Reaktionen und auch eine (bei unver*änderlicher Quant tät) *Verminderung der Gesicht-aufwärts" Reaktionen.* Bei der neutralen *Lage rgab sich eine durchschnittliche Reaktion*, die gegenüber der theoretischen *Richtung verll l Die Ergebnisse können* durch eine untergeordnete „direkte" kalorische Reaktion (die bei Lage des Körpers nicht beeinflusst ist) bewirkt werden. Diese Erklärung ist aber bis jetzt nicht bestätigt.

REFERENCES

Aschan, M., 1955. On the renewing of the methodology for the stim lation of the vestibular pparatus. *Acta Otolaryng* (Stockh.) Suppl. *122*.

Kla v, R., 1966 Untersuchung uber den am Vestibularapparat des Ohres reflektorisch ausgelösten rhythmischen Nystagm und seine Begleiterschei ungen. *Mschr Ohrenheilk*. *46* 193.

de Dennan, W. 1940 Über Indifferenzlagen und Nystagmusg biete. *Acta Otolaryng* (Stockh Suppl. *40*

Benson, A. J and Bodin, M. A., 1966 Interaction of linear and angular accelerations on vestibular receptors in man. *Aerospace Med.*, *37* 144.

Bergstedt, M 1961 St dies of positional ystagmus i the human centrifuge. *Acta Otolaryng* (Stockh.) Suppl. *165*

of body position is added to the caloric nystagmus In order to produce enhancement of face-up and suppression of face-down responses, this secondary response would beat away from the irrigated ear with cold irrigations and toward the irrigated ear with warm irrigations.

Several observations have been published which suggest that temperature change can produce a vestibular response by means other than convection currents in the semicircular canals. Most convincing of these is the occasional observation in clinical material of the presence of a caloric response in the complete absence of a rotational response (Jongkees, 1948 *b*) A related observation on experimental animals is that a caloric response can be elicited from a labyrinthectomized ear (Borries, 1922 Fujimori, 1924 Gernandt, 1949) Neither of these "non-convective" caloric responses reverses direction with change in body position from ampulla up to ampulla down

Jongkees (1948 *b*) has suggested that a secondary caloric response could occur via a local vascular reaction to the caloric stimulus, a reflex from the canal wall and/or tympanic membrane or by virtue of a direct effect of temperature on either the vestibular end organ or the nerve endings.

The most important argument against the "direct-effect" hypothesis is the small magnitude of the temperature change that actually reaches the horizontal semicircular canal This has been measured by Cawthorne & Cobb (1954) at 0 15 C to 1 6 C, with a mean of 0 67 C for 30 C irrigations and at 0 5 C to 1 6 C, with a mean of 0 8 C, for 44 C irrigations. However Coats (1965) has recently observed that temperature changes of the same order of magnitude as those measured by Cawthorne & Cobb produce significant changes in the amplitude of the auditory nerve response to a click stimulus In this series of experiments, the cat was the experimental animal The thermal stimulus was applied with a "thermoelectric cold probe whose tip was placed firmly against the bony ledge beneath the round window It was observed that the amplitude of the click action potential increased with warming and decreased with cooling, and that these changes were always completely reversible if the probe temperature was kept within 15 C of body temperature Unmistakable amplitude changes could always be seen in response to changes of 5 C. At 2 C, the changes were submerged in the random variations of the click action potential amplitude, but could still always be demonstrated if several amplitudes at each temperature were averaged together Since the above temperatures were measured at the bony surface beneath the round window it is probable that the temperature changes actually reaching the sensory epithelium were significantly smaller

Thus, action potential responses from the cochlear portion of the inner ear have been shown to be modified by temperature changes which are of the same order of magnitude as the temperature changes induced in the labyrinth by the caloric stimulus. This observation considerably weakens the argument that the temperature change reaching the vestibular end organ as a result of a caloric irrigation must necessarily be too small to act as a direct stimulus

Acta oto-laryngologica 63, 533-550 (1967)

HERPES ZOSTER AURIS ASSOCIATED WITH FACIAL NERVE PALSY AND AUDITORY NERVE SYMPTOMS

A Case Report with Histopathological Findings

B. Blackley, I. Friedmann and I. Wright
London, England

From the Department of Pathology, The Institute of Laryngology and Otology, University of London

A typical case of herpes zoster auris is described. Sections of the temporal bone of the clinically affected side show extensive lymphocytic or round cell infiltration of the facial nerve throughout its length and of the auditory nerve. There is considerable perivascular "cuffing" by lymphocytes in the modiolus, in the perineural tissue of the facial nerve, the chorda tympani and the skin of the external auditory meatus.

The vestibular, spiral and geniculate ganglia contain numerous normal-looking neurones, although there is scattered lymphocytic infiltration of the surrounding nerve tissue. There are no necrotic changes in the ganglia. This case is in complete accordance with the main histopathological findings in four cases previously described: there is profuse and widespread lymphocytic infiltration in the facial nerve. This is in striking contrast to the microscopical findings in Bell's palsy.

The syndrome bearing Ramsay Hunt's name is based on a more extensive lesion of the facial nerve and other nerves and parts of the central nervous system than is implied by the somewhat misleading term geniculate ganglionitis. It is essential that patients suffering from herpes zoster auris—for which the term "cephalic zoster" is considered to be a more appropriate one—should be fully examined including lumbar puncture and that in fatal cases, the brain and spinal cord should be obtained if possible for histopathological analysis.

Herpes zoster (herpes from herpein to creep, zoster a sword belt) zone or shingles never presents a difficult diagnosis. Its aetiology and to some extent pathology particularly of cephalic zoster have been considered obscure.

The paucity of histophathological reports prompts us to describe the findings in the temporal bones of a woman who died of carbon monoxide poisoning following intractable tinnitus caused by a severe attack of herpes zoster auris with facial palsy.

It might be useful first to survey our knowledge of the aetiology of herpes

Borries, G V T 1922: Studies on normal caloric nyst gmus. *Acta Otolaryng* (Stockh.) *4* 8

Cawthorne, T E., and Cobb, W A 1954 Temperature changes in the perilymph space in response to caloric stimulation in man *Acta Otolaryng* (Stockh) *44* 580.

Coats, A C., 1965 Temperature effect on the pe ipheral auditory apparatus. *Sci nce* *150* 1481

— 1966 Directional preponderance and pontaneous nystagmus s observed in the electrony tagmographic xaminati n *Ann Otol* 75 1135

Fredrickson J M Schwarz, D and Kornhuber, H H 1966 Convergence d i ter acti n of vestibular and deep somatic afferent upon n urones in the vestibular nu l i of the cat. *Acta Otolaryng* (Stockh.) *61* 168.

Fujimori, S 1924 A new investigation on the occurrence f th caloric reaction of the labyrinth. *Klin W schr* *20* 885

Gernandt B E 1949 Response of mammalian vestibul r n urons to horizontal rot tion and cal ric stimulation *J Neur phy i l* *12* 173.

— 1959 Vestibular mechanisms. In *Handbook of Phy iology* Sect I, N urophy iology Vol I, p 49 Field, J (ed) Williams and Wilkins, Baltimore.

Hallpike, C. S 1956: The calo ic tests. *J Laryng* *70* 15.

Jongkees, L. B W 1948 *a*: Value of th cal ric test of th labyrinth *Arch Otolaryng* (Chi) *48* 402.

— 1948 *b* Origin of the caloric reaction of the labyrinth. *A ch Otolaryng* (Chic) *48*, 645

Lansberg, M P Guedry F E., and Graybiel, A 1965 Effect of h ngi g resultant linear acceleration relative to the subject on nystagmus generated by a gular ac el ration *Aero pace Med* *36* 456

McNally W J Stuart E. A Jamieson J S and G ulton, G 1947 Some xperim nt with caloric stimulation of the hum n labyrinth to study the rel tiv values of ampullo-petal and ampullo-fug l end lymphatic flow (Ew ld s l ws) *Tr ns. Amer Acad Ophthal Otolaryng* *52* 513

Nomura, Y Gacek, R R and Balogh, K 1965 Eff rent i nerv tion of stibula labyrinth *Acta Ot laryng* (Chic) *81* 335

Owada, K., and Okubo, K 1963 The otolithic reacti n n nystagmu by cal ric stim la tions. *A ta Otolaryng* (Stockh) Suppl *179*

Rossi, G and Cortesina, G 1965 Th eff re t innerv ti n of the inner ear A hi torical bibliographical rvey *Laryngoscope* 75 212.

A C Coats, M.D Dept f Physiology
Bayl University Coll ge f Medicin
H ust n, Tex U S A

Recei ed N vember 9 1966

Acta oto-laryngologica 63, 533-550 (1967)

HERPES ZOSTER AURIS ASSOCIATED WITH FACIAL NERVE PALSY AND AUDITORY NERVE SYMPTOMS

A Case Report with Histopathological Findings

B. BLACKLEY, I. FRIEDMAN and L. WRIGHT
London, England

From the Department of Pathology, The Institute of Laryngology and Otology, University of London

A typical case of herpes zoster auris is described. Sections of the temporal bone of the clinically affected side show extensive lymphocytic or round cell infiltration of the facial nerve throughout its length and of the auditory nerve. There is considerable perivascular "cuffing" by lymphocytes in the modiolus, in the perineural tissue of the facial nerve, the chorda tympani and the skin of the external auditory meatus.

The vestibular, spiral and geniculate ganglia contain numerous normal-looking neurones, although there is scattered lymphocytic infiltration of the surrounding nerve tissue. There are no necrotic changes in the ganglia. This case is in complete accordance with the main histopathological findings in four cases previously described: there is profuse and widespread lymphocytic infiltration in the facial nerve. This is in striking contrast to the microscopical findings in Bell's palsy.

The syndrome bearing Ramsay Hunt's name is based on a more extensive lesion of the facial nerve and other nerves and parts of the central nervous system than is implied by the somewhat misleading term geniculate ganglionitis. It is essential that patients suffering from herpes zoster auris—for which the term "cephalic zoster" is considered to be a more appropriate one—should be fully examined including lumbar puncture and that in fatal cases, the brain and spinal cord should be obtained, if possible, for histopathological analysis.

Herpes zoster (herpes from herpein to creep, zoster a sword belt), zone or shingles never presents a difficult diagnosis. Its aetiology and to some extent pathology, particularly of cephalic zoster have been considered obscure.

The paucity of histophathological reports prompts us to describe the findings in the temporal bones of a woman who died of carbon monoxide poisoning following intractable tinnitus caused by a severe attack of herpes zoster auris with facial palsy.

It might be useful first to survey our knowledge of the aetiology of herpes

zoster and the pathology of spinal and cephalic zoster and to summarise the pathological findings in the five cases of herpes zoster auris available from the literature

Aetiology and Virology

That a relationship existed between chickenpox and shingles has been clear for well over a century the nature of the relationship suggested by transmission of chickenpox from patients suffering from shingles has been obscured by the occasional appearance of shingles shortly after contact with a case of chickenpox or during an epidemic. Search for an infective agent was unrewarding as the vesicle fluid was bacteriologically sterile. As long ago as 1889 Pfeiffer noted some eosinophilic inclusion bodies in cells from the base of the vesicles he concluded that they might represent protozoa Others thought they were degenerative. Pfeiffer also recorded that lymph nodes draining an affected area showed marked round cell infiltration in spite of the absence of bacteria Actual identity of the chickenpox and shingles viruses was not recognized until 1954 (Weller & Coons) though common antigen detection by complement fixing antibodies was recognised by Netter and Urbain in 1926 Weller & Stoddard (1952) succeeded in growing the varicella virus in a tissue culture system and Weller & Coons (1954) showed that the virus was the same whether it came from a case of varicella or a case of zoster

We now accept that the varicella zoster virus is one of the pox viruses. It is a DNA virus, and is intracellular taking icosohedral form the capsid including 162 hollow capsomeres (Almeida, Howartson & Williams, 1962) The average diameter of a mature virion is 20 $m\mu$ In tissue culture the characteristic cytopathic effect is seen after one week and is maximal by three weeks multinucleated giant cells and intranuclear eosinophilic inclusion bodies may be seen.

We may now accept the theory of latent varicella virus, lying dormant in the dorsal ganglion cell and non infective it is not able to multiply and further the circulating immune varicella antibodies would inhibit it if it did so

Hope Simpson (1965) suggest that herpes zoster is a spontaneous manifestation of latent varicella infection and may be described as "an opportunistic infection Following the primary infection (chickenpox) virus becomes latent in the sensory ganglia, where it can be reactivated from tissue to tissue (herpes zoster) Herpes zoster then represents an adaptation enabling varicella virus to survive for long periods, even without a continuous supply of persons susceptible to chickenpox

In contrast to the infective virus, which is intensely irritant and rapidly multiplying the form of the virus is not infectious, is non irritant and it does not multiply It remains harmless within the neuronal nucleus, and because neurones do not replicate neither does the latent virus. But the

virus may regain infectiousness perhaps on the death of the neurones, perhaps when surrounded by new neighbour cells.

Hope-Simpson (1965) has shown the likelihood of activation of the virus by damage of the dorsal root neurone at a time when circulating neutralising antibody is low. This theory of the reactivation of latent virus will also account for zoster appearing more commonly in areas where the original chickenpox rash was thickest, and for the phenomenon of second or even third attacks of zoster affecting the same segment.

As cephalic zoster like spinal zoster increases with age and with death of nerve cells where the virus is latent, we may find the vascular changes of old age sufficient to cause cranial nerve nuclear damage.

Pathology of Spinal Zoster

Bright (1831) noted that the area of the eruption corresponded with the distribution of spinal nerves. The pathology was confirmed at autopsy by von Bärensprung (1862) who found destruction of the dorsal root of the relevant nerve. Head & Campbell (1900) described the histopathology in detail of spinal cord, roots, dorsal ganglia, spinal nerves and brain stem in 21 cases. This series, which ranges from 9 to 90 days between the appearance of the eruption and death provides a complete picture of the disease: the chief finding was haemorrhagic necrosis of all parts of the dorsal root ganglion. Round cell infiltration was found in the ganglia as early as the 9th day and was still detectable at 150 days. Within the cord, degeneration of some fibres in the posterior columns was not uncommon. It was found as early as the 9th day and maximal changes were found in a case dying at 14 days. The number of segments showing posterior columnar changes appeared to vary with the site of the lesion. In the dorsal horn of the affected segment neuronal damage was detected, and sometimes was extensive enough to justify an old term for herpes zoster "posterior poliomyelitis". Actual anterior horn cell damage has been described and regarded as an extension of the inflammatory process within the cord. Clinically motor paralysis is uncommon though not rare and usually involves the same segment of the cord (Bellavitis, 1931; Taterka & O'Sullivan, 1943). Myelitis and encephalomyelitis of all degrees of severity have been recorded (for full bibliography see—Rose, Brett & Burston, 1964) including hemimyelitis (Ghislanzoni, 1926). In spinal herpes zoster cerebrospinal fluid is not commonly examined; published reports suggest that the cell count is usually raised, and that the cells are lymphocytes.

Cephalic Zoster

Unlike spinal zoster the pathology of cephalic zoster has not been so thoroughly investigated. Two cases autopsied by Head & Campbell (1900) involved the Gasserian ganglion. The main findings in the maxillary case were that the lesion in the ganglion corresponded with the site of the

zoster and the pathology of spinal and cephalic zoster and to summarise the pathological findings in the five cases of herpes zoster auris available from the literature

Aetiology and Virology

That a relationship existed between chickenpox and shingles has been clear for well over a century the nature of the relationship suggested by transmission of chickenpox from patients suffering from shingles has been obscured by the occasional appearance of shingles shortly after contact with a case of chickenpox or during an epidemic Search for an infective agent was unrewarding as the vesicle fluid was bacteriologically sterile.

As long ago as 1889 Pfeiffer noted some eosinophilic inclusion bodies in cells from the base of the vesicles he concluded that they might represent protozoa Others thought they were degenerative Pfeiffer also recorded that lymph nodes draining an affected area showed marked round cell infiltration in spite of the absence of bacteria Actual identity of the chickenpox and shingles viruses was not recognised until 1954 (Weller & Coons) though common antigen detection by complement fixing antibodies was recognised by Netter and Urbain in 1926 Weller & Stoddard (1952) succeeded in growing the varicella virus in a tissue culture system and Weller & Coons (1954) showed that the virus was the same whether it came from a case of varicella or a case of zoster

We now accept that the varicella zoster virus is one of the pox viruses. It is a DNA virus, and is intracellular taking icosohedral form the capsid including 162 hollow capsomeres (Almeida Howartson & Williams, 1962) The average diameter of a mature virion is 20 mμ In tissue culture the characteristic cytopathic effect is seen after one week and is maximal by three weeks multinucleated giant cells and intranuclear eosinophilic inclusion bodies may be seen

We may now accept the theory of latent varicella virus, lying dormant in the dorsal ganglion cell and non infective It is not able to multiply and further the circulating immune varicella antibodies would inhibit it if it did so

Hope Simpson (1965) suggest that herpes zoster is a spontaneous manifestation of latent varicella infection and may be described as "an opportunistic infection" Following the primary infection (chickenpox) virus becomes latent in the sensory ganglia, where it can be reactivated from tissue to tissue (herpes zoster) Herpes zoster then represents an adaptation enabling varicella virus to survive for long periods, even without a continuous supply of persons susceptible to chickenpox

In contrast to the infective virus, which is intensely irritant and rapidly multiplying the form of the virus is not infectious, is non irritant and it does not multiply It remains harmless within the neuronal nucleus, and because neurones do not replicate neither does the latent virus. But the

virus may regain infectiousness perhaps on the death of the neurones, perhaps when surrounded by new neighbour cells.

Hope-Simpson (1965) has shown the likelihood of activation of the virus by damage of the dorsal root neurone at a time when circulating neutralising antibody is low. This theory of the reactivation of latent virus will also account for zoster appearing more commonly in areas where the original chickenpox rash was thickest, and for the phenomenon of second or even third attacks of zoster affecting the same segment.

As cephalic zoster like spinal zoster increases with age and with death of nerve cells where the virus is latent, we may find the vascular changes of old age sufficient to cause cranial nerve nuclear damage.

Pathology of Spinal Zoster

Bright (1831) noted that the area of the eruption corresponded with the distribution of spinal nerves. The pathology was confirmed at autopsy by von Bärensprung (1862) who found destruction of the dorsal root of the relevant nerve. Head & Campbell (1900) described the histopathology in detail of spinal cord, roots, dorsal ganglia, spinal nerves and brain stem in 21 cases. This series, which ranges from 9 to 90 days between the appearance of the eruption and death, provides a complete picture of the disease: the chief finding was haemorrhagic necrosis of *all parts of the* dorsal root ganglion. Round cell infiltration was found in the ganglia as early as the 9th day and was still detectable at 100 days. Within the cord, degeneration of some fibres in the posterior columns was not uncommon: it was found as early as the 9th day and maximal changes were found in a case dying at 14 days. The number of segments showing posterior columnar changes appeared to vary with the site of the lesion. In the dorsal horn of the affected segment neuronal damage was detected, and sometimes was extensive enough to justify an old term for herpes zoster "posterior poliomyelitis". *Actual anterior horn cell damage has been described* and regarded as an extension of the inflammatory process within the cord. Clinically motor paralysis is uncommon though not rare, and usually involves the same segment of the cord (Bellavitis, 1931; Taterka & O'Sullivan, 1943). Myelitis and encephalomyelitis of all degrees of severity have been recorded (*for full bibliography see*— Rose, Brett & Burston, 1964) including hemimyelitis (Ghislanzoni, 1926). In spinal herpes zoster cerebrospinal fluid is not commonly examined: published reports suggest that the cell count is usually raised, and that the cells are lymphocytes.

Cephalic Zoster

Unlike spinal zoster the pathology of cephalic zoster has not been so thoroughly investigated. Two cases autopsied by Head & Campbell (1900) involved the Gasserian ganglion. The main findings in the maxillary case were that *the lesion* in the ganglion corresponded with the site of the

eruption and some degeneration was detected in the sensory root of the trigeminal nerve and through the pons, in ascending rami but not in the motor rami and in the medulla as far back as the glossopharyngeal nerve nucleus and not far from the facial nerve root Evidence of degeneration was also detected as far back at least as the first cervical root In their case of ophthalmic herpes, degeneration and sclerosis were confined to the ophthalmic division of the ganglion and the nerve root and were found in the nucleus or medulla or in the upper cervical cord

No case of facial nerve palsy associated with herpes zoster of the external ear occurs in Head and Campbell s series Rose *et al* point out that Ebstein had described such a case in 1895 and had concluded it was an encephalomyelitis because herpes occipitocollaris was associated with a lower motor neurone lesion of the facial nerve and loss of taste in the anterior two-thirds of the tongue on the same side (recovery ensued)

Ramsay Hunt s (1907 1908, 1909 *a* and *b* 1910) interest in this syndrome, later to be known by his name lay in the unusual association of the motor nerve paralysis with a herpetic eruption He published in 1907 a case similar to Ebstein s (1895) with post mortem findings and histology The areas of the eruption had been occipital, cervical, the lower part of the face and the external ear taste and hearing were unaffected, but a lower motor neurone lesion of the facial nerve was present on the same side Eighty seven days after this eruption the patient died of tuberculous pneumonia, and a detailed *post mortem* examination was made

Dissection of the affected facial nerve showed inflammation and swelling at the genu which is the site of the neurones of only the taste fibres of the chorda tympani and greater superficial petrosal nerves, and lies within the temporal bone below the junction of the motor and sensory roots of the facial nerve Dissection of the dorsal roots and ganglia of the cervical cord showed that the third ganglion was destroyed and some degeneration was present in the first and second ganglia histology showed that the third dorsal root was also degenerated and sclerosed Degenerative changes were present in the medial side of the posterior horn and adjacent white matter in the first three cervical segments. A large number of fibres of the facial sensory nerve root were degenerated The infratemporal part of the facial nerve showed some loss of continuity of myelin sheaths, but no myelin droplets or granule cells The tissue removed as the geniculate ganglion was not found when Hunt came to examine the sections

The only other cases of Ramsay Hunt syndrome for which histopathology has been described are those of Maybaum & Druss (1934) Denny Brown, Adams & Fitzgerald (1944) Findlay (1952) and Guldberg Möller Olsen & Kettel (1950) These authors have been concerned with evidence for Ramsay Hunt s hypothesis of the facial motor nerve palsy due to pressure from a swollen geniculate ganglion within the temporal bone None has had such complete material available as had Ramsay Hunt

TABLE I *Principal pathological and clinical findings of six reported cases of herpes zoster auris*

…ther	Year	Se	Age	VIIth nerv	Geniculate ganglion	VIIIth nerv	Clinical findings
…ay)-Hunt	1907	M	48	Inflammation and swelling of the geniculat area	Missing	—	Herpetic eruption: occipital nd cervical area, lo er part of face and ternal ear. Taste and hearing normal, lower motor neurone lesion of VIIth nerve. Died 87 day after eruption f tuberculous pneumonia
…ylmun & Dres	1934	M	51	Some lymphocytes, plasma cells nd eosinophils in the nerv near the geniculate ganglion	The neurones of the geniculat ganglion are degenerated	Mononuclear infiltration	Herpetic eruption of pinna nd tympanum followed by VIIth nerv palsy. Died some weeks later. Polyarteritis nodosa—bilateral suppurati labyrinthitis and to-sclerosis
…ay)-Brown, Moore & Fitz-gerald	1944	M	62	Patchy lymphocytic infiltration the nerv and abov and below the geniculate ganglion	Apparently normal	—	Herpetic eruption: occipital and cervical area, face and external ear. Died 64 days after eruption. C.S.F. 89 cells per cmm. Degeneration of dorsal root ga glia
…ulin	1942	M	52	Scattered plasma cells nd lymphocytic infiltration	Scattered plasma cells and lymphocytes throughout the ganglia. Some neurones show cytoplasmic shrinkage and uclear pyknosis. Peri ascular changes near the geniculate ganglion		Herpetic eruption of xternal uditory meatus and pinna with facial palsy. Died of peritonitis three month after eruption
…ahlberg-Waller Olsen & Kettel	1949	F	78	Complete demyelinisation (intratemporal part). Diff se round cell infiltration	A few lymphocytes, no necrosi. A few neurones slightly shrunken and degenerated nd pyknotic	—	Herpetic eruption of pinna and xternal auditory meatus. Facial palsy—deafness. Died of pulmonary embolism six weeks after admission
Blackley, Friedman & Wright	1967	F	60	Diffuse round cell infiltration and perivascular cuffing	Manl ell preserv ed neurones, also aculated and shrunken neurones	Diffuse and perivascular round cell infiltration in the modiolus and estibular ganglion	Herpetic eruption of right pinna. Right facial palsy. tinnitus and deafness. Died 214 day from the onset of the eruption—suffering from intractable tinnitus—of carbon monoxide poisoning

eruption and some degeneration was detected in the sensory root of the trigeminal nerve and through the *pons*, in ascending rami but not in the motor rami, and in the *medulla* as far back as the glossopharyngeal nerve nucleus and not far from the *facial nerve root* Evidence of degeneration was also detected as far back at least as the first *cervical* root. In their case of ophthalmic herpes, degeneration and sclerosis were confined to the ophthalmic *division of the ganglion and* the nerve root, and were found in the nucleus or medulla or in the upper cervical cord.

No case of facial nerve palsy associated with herpes zoster of the external ear occurs in Head and Campbell s series Rose *et al* point out that Ebstein had described such a case in 1895 and had concluded it was an encephalomyelitis because herpes occipitocollaris was associated with a lower motor neurone *lesion of the facial nerve* and loss of taste in the anterior two-thirds of the *tongue* on the same side (recovery ensued)

Ramsay Hunt s (1907 1908, 1909 *a* and *b* 1910) interest in this syndrome *later to be known by his name*, lay in the unusual association of the motor nerve paralysis with a herpetic eruption He published in 1907 a case similar to Ebstein s (1895) with post mortem *findings and histology* The areas of the eruption had been occipital cervical the lower part of the *face*, and the external *ear taste and hearing* were unaffected, but a lower motor neurone lesion of the facial nerve was *present on the same* side Eighty seven *days after this* eruption, the patient died of tuberculous *pneumonia*, and a detailed *post mortem* examination was made.

Dissection of the affected facial nerve showed inflammation and swelling at the genu, which *is the* site of the neurones of only the taste fibres *of the* chorda tympani and *greater superficial* petrosal nerves, and lies within the temporal bone below the junction of the *motor and sensory* roots of the facial nerve *Dissection* of the dorsal roots and ganglia of the cervical cord showed that *the third ganglion* was destroyed and some degeneration was present in the first and second ganglia histology showed that the third dorsal *root was also* degenerated and sclerosed Degenerative changes were present in the *medial side of the* posterior horn and *adjacent* white matter in the first three cervical segments. A large number of fibres of the *facial sensory nerve root* were degenerated The infratemporal part *of the facial* nerve showed some loss of continuity *of myelin* sheaths, *but no myelin droplets* or granule cells. The tissue removed as the geniculate ganglion was not found when *Hunt* came to examine the sections

The only other *cases of* Ramsay Hunt syndrome for which histopathology has been described are those of Maybaum & Druss (1934) Denny Brown Adams & Fitzgerald (1944) Findlay (1952) and Culdberg Möller Olsen & Kettel (1959) These authors *have been concerned* with evidence for Ramsay Hunt s hypothesis of the facial motor nerve palsy due to pressure *from a swollen geniculate ganglion* within the temporal bone None has had such complete material available as had Ramsay Hunt

TABLE 1 *Principal pathological and clinical findings of six reported cases of herpes zoster auris*

thor	Year	Sex	Age	VIIth nerv	Geniculate ganglion	VIIIth nerv	Clinical findings
...ney-Hunt	1907	M	48	Inflammation and ...elling of the geniculat area	Missing	—	Herpetic eruption: occipital and cervical area, lower part of face and external ear. Test and hearing normal, lower motor neurone lesion of VIIth ner... Died 87 day after eruption. ...tuberculou pneumonia
...nbaum Drum	1934	M	51	Some lymphocytes, plasma cells and eosinophils in the nerve near the geniculat ganglion	The neurones of the geniculate ganglion are degenerated	Mononuclear infiltration	Herpetic eruption of pinna and tympa... ...m followed by VIIth nerve palsy. Died some weeks later. Polyarteritis nodosa—bilateral suppurativ laby... rinthitis and ...tosclerosis
...ney-Brown, Adams & Fitz...gerald	1944	M	62	Patchy lymphocytic infiltration in the nerv and abov and below the geniculat ganglion	Apparently normal	—	Herpetic eruption: occipital and cervical area, face and ...xternal ear. Died 64 day after eruption. C.S.F. 80 cells per cmm. Degeneration of dorsal root ganglia
...da	1952	M	52	Scattered plasma cells and lymphocytic infiltration	Scattered plasma cells and lymphocytes throughout the ganglia. Some neurones show cytoplasmic shrinkage and nuclear pyknosis. Perivascular changes near the geniculate ganglion	—	Herpetic eruption of external auditory *meatus* ...nd *pinna* with facial palsy. Died of peritonitis three month after eruption
...dberg-Møller Olsen & Kettel	1959	F	78	Complete demyelinisation (intratemporal part). Diffuse round cell infiltration	A few lymphocytes, no necrosis. A few neurones slightly shrunken and degenerated and pyknotic	—	Herpetic eruption of pinna and ...xternal auditory meatus. Facial palsy—deafness. Died of pulmonary embolism six weeks after admission
Blackley, Friedmann & Wright	1967	F	60	Diffuse round cell infiltration ...nd perivascular cuffing	Mainly well preserved neurones; also vacuolated and shrunken neurones	Diffuse and perivascular round cell infiltration in the modiolus and ...estibular ganglion	Herpetic eruption of right pinna. Right facial palsy, tinnitus and deafness. Died 214 day from the onset of the eruption—suffering from intractable tinnitus—of carbon monoxide poisoning

Maybaum & Druss (1934) case was a man of 51 who died of subacute lupus erythematosus or polyarteritis nodosa some weeks after the herpetic eruption in which the right tympanum and pinna were involved and followed by facial nerve palsy The clinical evidence is confusing as the opposite (*right*) *side also* had recently suffered loss of taste in the anterior two-thirds of the tongue and a partial facial palsy some weeks earlier and some deterioration in hearing and loss of vestibular sensitivity

Dissection of facial nerves and geniculate ganglia, revealed a normal geniculate ganglion on the right and some abnormality on the left in which some lymphocytes, plasma cells and eosinophils were found in the nerve near the ganglion. The meningeal covering of the auditory nerve was infiltrated by mononuclear cells as were areas of the auditory ganglion Sections of the temporal bones showed a fresh haemorrhagic exudate in the labyrinth on the *left* and an old haemorrhage in the internal auditory meatus and about the geniculate *ganglion* of the right

Denny Brown Adams & Fitzgerald (1944) published detailed clinical and post mortem findings in the case of a man of 62 who died of gastric haemorrhage 64 days after eruption which occupied much the same area as in Ramsay Hunt s case The C.S F had contained 89 cells per cmm and 35 mgms protein By the 53rd day the cell count was 15 Facial nerve palsy appeared 11 days after the first eruption and at that time the rash appeared in an extended area, and there was also evidence of slight loss of function of the hypoglossal nerve on the same side There was no loss of taste. The post mortem findings in this case were a necrotizing haemorrhagic ganglionitis of the second cervical ganglion The third was virtually normal the first not sectioned The posterior roots in their meningeal course showed severe degeneration of the first and complete degeneration of the second ganglion with intense lymphocytic infiltration and abundant histiocytes and loss of axons. The spinal cord showed some microglial reaction and lymphocytic perivascular infiltration in the posterior horn of the fifth cervical segment on the affected side in the second segment these changes were also present both in anterior and posterior horns, and there was necrosis and neuronophagia Some degeneration of nerve fibres was seen on the medial side of the posterior horn At the level of the pyramidal decussation, microglial reaction and cuffing were seen and some degeneration of motor nerve cells of the spinal accessory nerve In the medulla minor changes including cuffing were present in the pons, some nerve cells of the facial nerve nucleus had undergone chromatolysis, but no change was found in the cochlea or hypoglossal nuclei The pathology of the facial nerve was patchy lymphocytic infiltration, scattered in the intra cranial portion and intense within the Fallopian canal Damage to a few axons was evident at the site of intense lymphocytic infiltration both above and below the geniculate ganglion The geniculate ganglion contained a normal number of neurones, which appeared undamaged there was no cellular infiltration

Findlay (1952) described a man of 52 who died of peritonitis three months after herpetic eruption which was confined to th external audi tory canal and part of the pinna, and wa accompanied by facial palsy Only a temporal bone was available for examination. The facial nerve and the geniculate ganglion showed scattered lymphocytic and plasma cell infiltra tion most of the neurones of the geniculate ganglion were well preserved More marked inflammatory changes were found round a group of blood vessels and in a nerve trunk f und in the bone close to the geniculate ganglion There were lymphocytes and a few plasma cells scattered throughout the ganglion and facial nerve and there was lymphocytic cuffing of an occasional thin walled vessel

Guldberg Möller Olsen & Kettel (19 9) only had a temporal bone for examination in their case a woman of 78, dying of pulmonary embolism 12 days after the eruption. In addition to the aural herpes, he had swelling of the tongue on the same side deafness, vertigo, spontaneous ny tagmus and facial palsy Sections f the facial nerve and geniculate gangli n dissected out and sectioned separately showed com| lete demyelination of the nerve in its intratemporal course patchy infiltration by lym| hocytes and plasma cells. The geniculate ganglion howed no inflammatory reaction beyond a few lymphocytes, and no necro is.

None of these 5 cases lend unequivocal support to Hunt s concept of damage of the geniculate gangli n. Only the case of Guldberg Möller Olsen & Kettel (1959) invol es the auditory nerve as well as the facial nerve The case we now describe in olved the facial and auditory cranial nerves and its pathology was explored by means f serial sections of the temporal bones, which was ll that was available to us

Own Case

Case report

A w man of 60 w ke with pain in the right ear severe deafness and right facial pal y Se heard a noise like running water in the affected ear No past hist ry i ailable othe than some deafness for many years in the left ear A far as i known h was in good health until this episode Her family d ct r found that there wa external otitis and cellulitis on the affected side Later thi wa described a a rash resembling chickenpox No description of the m uth, tongu pharynx or larynx exists for that date Six week later h wev r she had a full examination of the ear nose and throat by ne f us (B B.) t the Victoria Hospital, Folkestone the right ide of th f ce sh wed facial paralysi and reduced lacrimation. There was a 60 decibel los of heari g t all frequencies on the right and on caloric testing, n reaction wa f und at 30 C on that side though a trong reaction w elicited at the same temperature on the left. No disturbance f tast was established, though the patient was described as unco-ope ativ possibly this does n t wholly exclude a sensory disturbance,

Maybaum & Druss (1934) case was a man of 51 who died of *subacute lupus erythematosus* or polyarteritis nodosa some weeks after the herpetic eruption in which the right tympanum and pinna were involved and followed by facial nerve palsy The clinical evidence is confusing as the opposite (right) side also had recently suffered loss of taste in the anterior two thirds of the tongue and a partial facial palsy some weeks *earlier* and some deterioration in hearing and loss of vestibular sensitivity

Dissection of facial nerves and geniculate ganglia revealed a normal geniculate ganglion on the right and some abnormality on the left in which some lymphocytes, plasma cells and eosinophils were found in the nerve near the ganglion The meningeal covering of the auditory nerve was *infiltrated* by mononuclear cells as were areas of the auditory ganglion Sections of the temporal bones showed a fresh haemorrhagic exudate in the labyrinth on the *left* and an old haemorrhage in the internal auditory meatus and about the geniculate *ganglion* of the right

Denny Brown Adams & Fitzgerald (1944) published detailed clinical and post mortem findings in the case of a man of 62 who died of gastric haemorrhage 64 days after eruption which occupied much the same area as in Ramsay Hunt s case. The C.S F had contained 80 cells per cmm and 35 mgms protein By the 53rd day the cell count was 15 Facial nerve palsy appeared 11 days after the first eruption and at that time the rash appeared in an extended area, and there was also evidence of slight loss of function of the hypoglossal nerve on the same side. There was no loss of taste The post mortem findings in this case were a necrotizing haemorrhagic ganglionitis of the second cervical ganglion. The third was virtually normal the first not sectioned The posterior roots in their meningeal course showed severe degeneration of the first and complete degeneration of the second ganglion with intense lymphocytic infiltration and abundant histiocytes and loss of axons. The spinal cord showed some microglial reaction and lymphocytic perivascular infiltration in the posterior horn of the fifth cervical segment on the affected side in the second segment these changes were also present both in anterior and posterior horns, and there was necrosis and neuronophagia Some degeneration of nerve fibres was seen on the medial side of the posterior horn At the level of the pyramidal decussation microglial reaction and cuffing were seen and some degeneration of motor nerve cells of the spinal accessory nerve In the medulla minor changes including cuffing were present in the pons, some nerve cells of the facial nerve nucleus had undergone chromatolysis, but no change was found in the cochlea or hypoglossal nuclei The pathology of the facial nerve was patchy lymphocytic infiltration, scattered in the intracranial portion, and intense within the Fallopian canal Damage to a few axons was evident at the site of intense lymphocytic infiltration, both above and below the geniculate ganglion The geniculate ganglion contained a normal number of neurones, which appeared undamaged there was no cellular infiltration

Petrous temporal bone. Shows normal appearances the marrow spaces contain fat and occasionally active bone marrow

Ossicles The lentiform process of the incus contains distended perivascular spaces filled by many foam cells.

Muscles The tensor tympani and stapedius muscles show considerable patchy lymphocytic infiltration and some degenerative changes.

Eustachian tube. Normal appearances.

Cochlea. Possibly somewhat flattened, but otherwise normal morphology All turns show a collapsed, disrupted Reissner s membrane. The perilymph and endolymph in all canals is deeply stained There is also some slight increase in round cells beneath the striae vasculares, *the spiral ligament* and in the basilar membrane which is thickened The destruction of the organ of Corti is almost complete in the apical turn In the middle basal turns the tectorial membrane, some supporting columnar cells and the pillar cells are recognizable (Fig. 1)

Auditory nerve—spiral ganglion The neurones appear to be reduced especially in the lower turn (Figs. 2 and 3) The most prominent feature consists of intense perivascular lymphocytic aggregations within the modiolus forming broad cuffs around the engorged vessels (Figs. 2 and 3)

Vestibular apparatus There is some perivascular round cell infiltration in the macula (Fig. 4) The lateral canal contains some connective tissue in the perilymphatic space

Auditory nerve—vestibular ganglion (ganglion of Scarpa) There is diffuse lymphocytic infiltration and small aggregations of round cells appearances suggest the loss of a few neurones, some of which are vacuolated. There are large xtravasations of blood (Fig 1)

Audit ry nerve in the internal auditory meatus There are remarkable extravasations of blood (Figs. 1 and 3) and dense perineural and intraneural lymphocytic aggregations. Large groups of lymphocytes as well as scattered round cells appear within the nerve The appearance of the axons suggests little or no damage

Facial nerve There are massi e, often perivascular aggregations seen within the nerv throughout its entire length and also in the perineural tissue Van Gieson s stain shows some sl ght increase in collagen In sections stained with phosphotungstic acid haematoxylin the facial nerve is shown to have lost much of its myelin and more clearly the increase of collagen.

The *geniculate ganglion* contains many intact neurones, and there is no evidence of extensive destruction, although some of the neurones show vacuolation and atrophy (Fig. 7) There are h wever lymphocytic aggregation in the sheath and there i diffuse lymphocytic infiltration of nerve tissue around the geniculate ganglion (Figs. 7 and 8) It is worth pointing out that neurones may occu in the facial nerve widely scattered below and above the knee although more are grouped together to form the geniculate ganglion (Fig 8)

especially in one who was at that time *deaf in both ears* No evidence was obtained of the stapedius function Some movement was observed three weeks later Six months from the onset of the disease the tinnitus had improved, and the hearing loss was recorded as 25–30 decibels on the affected side. One month later some 214 days from the onset of the eruption the patient died of carbon monoxide poisoning. The right facial nerve was explored and decompressed although there was no obvious lesion

Material and Methods

At post mortem, both petrous temporal bones were removed and fixed in formol saline to preserve for histological examination. After decalcification and embedding in low viscosity nitrocellulose sections were cut at 20 μ Every tenth section was stained with haematoxylin and eosin and mounted in NAM Special stains included the periodic acid *Schiff reaction* (PAS) Van Gieson's method Masson's trichrome method phosphotungstic acid haematoxylin (PTAH)

Histology

Both temporal bones

All areas show vascular congestion

Right temporal bone

Middle ear Lined by normal epithelium In places, particularly near the facial nerve and at the reflection of the epithelium on to the ossicle the submucosa is thickened and there is intense perivascular inflammation The cells are mainly lymphocytes with occasional plasma cells, macrophages and osteoclasts. In some recesses, there is a small quantity of protein-containing exudate

Tympanic membrane Shows proliferation of squamous epithelium The posterior surface of the tympanic membrane is covered by vascular fibrous tissue and the squamous epithelium tends to proliferate from its posterior surface into the underlying fibrous tissue

External auditory meatus The skin in the external auditory meatus is patchily infiltrated with mainly perivascular round cells The vessels are dilated and congested

Mastoid process Throughout the pneumatized mastoid process there are small areas of lymphocytic periostitis and perivasculitis These lesions are found within the canaliculi and between the periosteum and the skin of the external surface posterior to the external auditory meatus. There are also irregular cement lines present suggestive of reconstruction and new bone formation Many of the air cell spaces contain mucoid fluid in which polymorphs, foamy phagocytes and lymphocytes are present In some other cells there is fibrous granulation tissue extending into the surrounding bone

Petrous temporal bone Shows normal appearances the marrow spaces contain fat and occasionally active bone marrow

Ossicles. The lentiform process of the incus contains distended perivascular spaces filled by many foam cells.

Muscles The tensor tympani and stapedius muscles show considerable patchy lymphocytic infiltration and some degenerative changes.

Eustachian tube Normal appearances.

Cochlea Possibly somewhat flattened, but otherwise normal morphology All turns show a collapsed, disrupted Reissner s membrane The perilymph and endolymph in all canals is deeply stained There is also some slight increase in round cells beneath the striae vasculares, the spiral ligament and in the basilar membrane which is thickened. The destruction of the organ of Corti is almost complete in the apical turn in the middle basal turns the tectorial membrane, some supporting columnar cells and the pillar cells are recognisable (Fig 1)

Auditory nerve—spiral ganglion The neurones appear to be reduced especially in the lower turn (Figs. 2 and 3) The most prominent feature consists of intense perivascular lymphocytic aggregations within the modiolus forming broad cuffs around the engorged vessels (Figs. 2 and 3)

Vestibular apparatus. There is some perivascular round cell infiltration in the macula (Fig. 4) The lateral canal contains some connective tissue in the perilymphatic space.

Audit ry nerve—vestibular ganglion (ganglion of Scarpa) There is dif fuse lymphocytic infiltration and small aggregations of round cells appear ances suggest the loss of a few neurones, some of which are vacuolated There are large extravasations of blood (Fig. 1)

Auditory nerve in the internal auditory meatus There are remarkable extravasations f blood (Figs. 1 and 3) and dense perineural and intraneural lymphocytic aggregations. Large groups of lymphocytes as well as scattered round cells appear within the nerve The appearance of the axons suggests little or no damage

Facial nerve There are massi e often perivascular aggregations seen within the nerve throughout its entire length and also in the perineural tissue Van Gieson s stain shows some slight increase in collagen. In sec tion stained with phosphotungstic acid haematoxylin the facial nerve is shown to ha e lost much of it myelin and more clearly the increase of collagen.

The *geniculate ganglion* contains many intact neurones, and there is no evidence of ext nsive destruction, although some of the neurones show vacuolation and atr phy (Fig. 7) There are however lymphocytic aggregations in the sheath and there is diffuse lymphocytic infiltration of nerve tissue around the geniculate gangli n (Figs. 7 and 8) It is worth pointing out that neurones may occur in the facial nerve widely scattered below and above the "knee although mo e are grouped together to form the geniculate ganglion (Fig. 8)

Fig 1 Surv y picture of the right cochlea, vestibule and I ternal udit ry meatus (n t haen rhage) genicul t ganglion and facial nerv nea the floor f the tympanic cavity (on the ght) 12



Fig 2. P rt f mod l regi n f the right cochlea sh wi g t usl ro d ll in filtrati n. N t broad peri se la l mphatic infiltrati n (cuffi g) f sels and loss of spiral uro es. H & E 70

Fig. 3. Near the top of the right internal auditory meatus showing perivascular lymphocytic infiltration ("cuffing") in the basal coil and haemorrhage the ty of the cochlear nerve and loss of spiral neurones. H & E. 70



Fig. 4. Degenerated macula of saccule (right) showing patchy Lymphocytic infiltration and opaque endolymph. 73

FIG. 1 Survey pi ture of the right cochlea, vestibule and int rnal audit ry meatus (*n t h em huge*) geniculate ganglion and facial nerve near th fl or of the tympanic ca ity (*n th right*) 12



FIG. 2. Part of modi l regi n f the rigl t ochl howi g t n l ro d cell I filtration. N t broad peri sc l lymphati l filtrati n ("cuffi g") f ri es sels and loss f spiral n ur es. H & E. 70

Fig. 3. Near the top of the right internal auditory meatus showing perivascular lymphocytic infiltration ("cuffing") in the basal coil and haemorrhage in the ... of the cochlear nerve and loss of spiral neurones. H & E ×70.



Fig. 4. Degenerated macula of saccule (*right*) showing patchy Lymphocytic infiltration and opaque endolymph. ×75.

gleichsgröße zur Beschreibung des experimentellen Nystagmus als ungeeignet. Entsprechendes ergab sich bei dem Versuche, die Amplitude mit der Frequenz in der Form A × F bzw. A/F zusammenzufassen. Diese Ergebnisse führten zu der Schlußfolgerung, daß ausschließlich die Gesamtamplitude und die Frequenz für den Ablauf des experimentellen Nystagmus die zwei charakteristischen, aber voneinander unabhängigen Größen bilden, von denen die Amplitude als quantitative Größe ein gutes Maß für die Intensität eines zeitlich begrenzten Nystagmusvorganges ist (Minnigerode & Grohmann 1966).

Diese Feststellung, deren Ableitung wir in unseren früheren Mitteilungen ausführlich und im einzelnen dargelegt haben, konnte unter der Voraussetzung, daß der Beschreibung des Nystagmusablaufes ein schwingungsfähiges System zugrunde gelegt werden muß, nur wenig überraschen, denn eine jede Schwingung wird von den beiden Größen Amplitude und Frequenz eindeutig als solche charakterisiert. Ihre Trennung und zugleich auch ihre Heranziehung als die ausschließlich wesentlichen Bewertungsgrößen erscheint daher auch vom physikalischen Standpunkt her sinnvoll.

Bei dem Vergleich zweier verschiedener Nystagmusperioden einer einzelnen Versuchsperson miteinander erhebt sich die Frage, um wieviel intensiver und frequenter eine dieser Perioden bezogen auf die andere ist. Es sind dann die Amplituden dieser Perioden ebenso wie ihre Frequenzen zueinander in ein Verhältnis zu setzen. Die über jede Altersgruppe gemittelten Quotienten derartiger Untersuchungen sind in unserer ersten Mitteilung bildlich dargestellt[1]. Obwohl die gemittelten Frequenzen und Amplituden in den verschiedenen Nystagmusperioden etwa von der gleichen Größe waren und ihre altersabhängigen Kurven nahezu parallel verliefen, fand sich dabei für die Frequenz- und Amplitudenverhältnisse von Postrotatorius II zu Perrotatorius II ein steiler Kurvenabfall. Dies ist darauf zurückzuführen, daß der Mittelwert der für jede Versuchsperson einzeln gebildeten Quotienten von Postrotatorius II und Perrotatorius II keineswegs mit den Quotienten aus den Mittelwerten übereinzustimmen braucht. Bei der Bewertung solcher gemittelten altersabhängigen Frequenz- und Amplitudenkurven ist daher zu berücksichtigen, daß sich die Quotienten der einzelnen Nystagmusperioden selbst zum Vergleich nicht eignen, da das Verhältnis zweier geneigter paralleler Geraden für verschiedene Abszissenwerte nicht konstant ist, obwohl diese Geraden dieselbe Neigung besitzen. Als sinnvolles Vergleichsmaß derartiger statistischer Mittelwertskurven bietet sich deshalb neben den Ordinatenwerten der Anstieg, d. h. der erste Differentialquotient dieser Kurven selbst an. Betrachtet man die Neigung der Mittelwertskurven von Frequenz und Gesamtamplitude in den verschiedenen Nystagmusperioden[1], so gelangt man zu folgenden Aussagen:

Während die Amplitude in den ersten Nystagmusperioden etwa gleich

[1] Siehe hierzu auch Abb. 2 und 4 sowie Abb. 1 und 3, Acta Otolaryng. (Stockh.) 61, 101 (1966).

stark mit dem Alter abnimmt, erhöht sich die Frequenz der ersten post rotatorischen Nystagmusperiode gegenüber d_r ersten perrotatorischen mit zunehmendem Alter etwas stärker Die Nachreaktionen zeichnen sich da gegen dadurch aus, daß vom 20 Lebensjahre ab die Amplitude der per rotatorischen Nystagmusperiode gegenüber der der postrotatorischen etwas stärker fällt, die Frequenzen in diesen Nystagmusperioden jedoch etwa gleichstark mit dem Alter sinken.

Ein Vergleich der Zahlenwerte (siehe hierzu auch Tabelle 1 Acta Oto-laryng. (Stockh.) 61 101 (1966)) legt die Vermutung nahe, daß die Intensi tät (Gesamtamplitude) der Nachreaktionen von den vorausgegangenen ersten per bzw postrotatorischen Nystagmusperioden beeinflußt wird. Hingegen ergibt sich bei Mittelung aller Altersgruppen für die Nachreaktionen stets etwa die gleiche Frequenz von 0,37 Hz, die sich als unabhängig von den vorausgegangenen ersten Nystagmusperioden erweist Sie kann daher als *Eigenfrequen* des schwingungsfähigen Systems angesehen werden Ent sprechend der Definition der Frequenz als Quotient aus Schlagzahl und Periodendauer stellt die Eigenfrequenz der zweiten Nystagmusperioden einen Mittelwert dar um den die Frequenz der einzelnen Nystagmusschläge während der zweiten Perioden schwankt. Veits (1931) sowie Woletz (1932) beschrieben ein gleichartiges Frequenzverhalten bezüglich des Postrotatorius II, ohne indes eine Deutung dafür zu geben

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen führen zu der Schlußfolgerung, daß das dem Nystagmusablauf zugrunde zu legende schwingungsfähige System entsprechend der peripheren Reizeinwirkung während der Periode des Nystagmus perrotatorius I zu erzwungenen Schwingungen bestimmter Amplitude und Frequenz angeregt wird und zu Beginn der Periode des Nystagmus postrotatorius I einen einmaligen Anstoß erhält und dann wei ter freie, gedämpfte Schwingungen ausführt. Die Nachreaktionen (Nystag mus perrotatorius II und postrotatorius II) k nnen dann als freie Schwin gungen — möglicherweise als solche zweier miteinander gekoppelter Sy steme — interpretiert werden.

Für die experimentelle Erregbarkeitsprüfung ergibt sich daraus die wichtige Frage nach der Bedeutung der sich dem Drehnachnystagmus, dem Postrotatorius I, na h einer Pause anschließenden Nystagmusperiode ent gegengesetzter Richtung, dem Postrotatorius II, für die Beurteilung der Labyrinthfunktion Während van Egmond, Groen & Jongkees (19 2) sowie Jongkees & Philipszoon (1964) sich dahingehend äußern, daß „the sec ondary after sensation will find a ready explanation by an elastic after effect in the fibres of the cupula" die auslösende Ursache der zweiten post rotatorischen Nystagmusperiode also in das periphere Organ verlegen, was aus strömungsphysikalischen Überlegungen zumindest unwahrscheinlich ist (Grohmann, 1966) sehen Arslan (1934) und Mittermaier (1938, 1939) darin den Ausdruck des zentralen Erregungsablaufes. Unsere eigenen Un tersuchungsergebnisse weisen ebenfalls in die letztgenannte Richtung, wo bei wir allerdings hinsichtlich der Deutung der Nachreaktionsintensität,

gleichsgroße zur Beschreibung des experimentellen Nystagmus als ungeeignet. Entsprechendes ergab sich bei dem Versuche, die Amplitude mit der Frequenz in der Form A × F bzw. A/F zusammenzufassen. Diese Ergebnisse führten zu der Schlußfolgerung, daß ausschließlich die Gesamtamplitude und die Frequenz für den Ablauf des experimentellen Nystagmus die zwei charakteristischen, aber voneinander unabhängigen Größen bilden, von denen die Amplitude als quantitative Größe ein gutes Maß für die Intensität eines zeitlich begrenzten Nystagmusvorganges ist (Minnigerode & Grohmann, 1966).

Diese Feststellung, deren Ableitung wir in unseren früheren Mitteilungen ausführlich und im einzelnen dargelegt haben, konnte unter der Voraussetzung, daß der Beschreibung des Nystagmusablaufes ein schwingungsfähiges System zugrunde gelegt werden muß, nur wenig überraschen, denn eine jede Schwingung wird von den beiden Größen Amplitude und Frequenz eindeutig als solche charakterisiert. Ihre Trennung und zugleich auch ihre Heranziehung als die ausschließlich wesentlichen Bewertungsgrößen erscheint daher auch vom physikalischen Standpunkt her sinnvoll.

Bei dem Vergleich zweier verschiedener Nystagmusperioden einer einzelnen Versuchsperson miteinander erhebt sich die Frage, um wieviel intensiver und frequenter eine dieser Perioden bezogen auf die andere ist. Es sind dann die Amplituden dieser Perioden ebenso wie ihre Frequenzen zueinander in ein Verhältnis zu setzen. Die über jede Altersgruppe gemittelten Quotienten derartiger Untersuchungen sind in unserer ersten Mitteilung bildlich dargestellt[1]. Obwohl die gemittelten Frequenzen und Amplituden in den verschiedenen Nystagmusperioden etwa von der gleichen Größe waren und ihre altersabhängigen Kurven nahezu parallel verliefen, fand sich dabei für die Frequenz- und Amplitudenverhältnisse von Postrotatorius II zu Perrotatorius II ein steiler Kurvenabfall. Dies ist darauf zurückzuführen, daß der Mittelwert der für jede Versuchsperson einzeln gebildeten Quotienten von Postrotatorius II und Perrotatorius II keineswegs mit den Quotienten aus den Mittelwerten übereinzustimmen braucht. Bei der Bewertung solcher gemittelten altersabhängigen Frequenz- und Amplitudenkurven ist daher zu berücksichtigen, daß sich die Quotienten der einzelnen Nystagmusperioden selbst zum Vergleich nicht eignen, da das Verhältnis zweier geneigter paralleler Geraden für verschiedene Abszissenwerte nicht konstant ist, obwohl diese Geraden dieselbe Neigung besitzen. Als sinnvolles Vergleichsmaß derartiger statistischer Mittelwertskurven bietet sich deshalb neben den Ordinatenwerten der Anstieg, d. h. der erste Differentialquotient dieser Kurven selbst an. Betrachtet man die Neigung der Mittelwertskurven von Frequenz und Gesamtamplitude in den verschiedenen Nystagmusperioden[1], so gelangt man zu folgenden Aussagen.

Während die Amplitude in den ersten Nystagmusperioden etwa gleich

[1] Siehe hierzu auch Abb. 2 und 4 sowie Abb. 1 und 3, Acta Otolaryng. (Stockholm) 61, 101 (1966).

stark mit dem Alter abnimmt, erhöht sich die Frequenz der ersten postrotatorischen Nystagmusperiode gegenüber der ersten perrotatorischen mit zunehmendem Alter etwas stärker. Die Nachreaktionen zeichnen sich dagegen dadurch aus, daß vom 20. Lebensjahre ab die Amplitude der perrotatorischen Nystagmusperiode gegenüber der der postrotatorischen etwas stärker fällt, die Frequenzen in diesen Nystagmusperioden jedoch etwa gleichstark mit dem Alter sinken.

Ein Vergleich der Zahlenwerte (siehe hierzu auch Tabelle 1 Acta Otolaryng. (Stockh.) 61 101 (1966)) legt die Vermutung nahe, daß die Intensität (Gesamtamplitude) der Nachreaktionen von den vorausgegangenen ersten per- bzw. postrotatorischen Nystagmusperioden beeinflußt wird. Hingegen ergibt sich bei Mittelung aller Altersgruppen für die Nachreaktionen stets etwa die gleiche Frequenz von 0,57 Hz, die sich als unabhängig von den vorausgegangenen ersten Nystagmusperioden erweist. Sie kann daher als *Eigenfrequenz* des schwingungsfähigen Systems angesehen werden. Entsprechend der Definition der Frequenz als Quotient aus Schlagzahl und Periodendauer stellt die Eigenfrequenz der zweiten Nystagmusperioden einen Mittelwert dar, um den die Frequenz der einzelnen Nystagmusschläge während der zweiten Perioden schwankt. Veits (1931) sowie Woletz (1933) beschrieben ein gleichartiges Frequenzverhalten bezüglich des Postrotatorius II, ohne indes eine Deutung dafür zu geben.

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen führen zu der Schlußfolgerung, daß das dem Nystagmusablauf zugrunde zu l.gende schwingungsfähige System entsprechend der peripheren Reizeinwirkung während der Periode des Nystagmus perrotatorius I zu erzwungenen Schwingungen bestimmter Amplitude und Frequenz angeregt wird und zu Beginn der Periode des Nystagmus postrotatorius I einen einmaligen Anstoß erhält und dann weiter freie, gedämpfte Schwingungen ausführt. Die Nachreaktionen (Nystagmus perrotatorius II und postrotatorius II) können dann als freie Schwingungen — möglicherweise als solche zweier miteinander gekoppelter Systeme — interpretiert werden.

Für die experimentelle Erregbarkeitsprüfung ergibt sich daraus die wichtige Frage nach der Bedeutung der sich dem Drehnachnystagmus, dem Postrotatorius I, nach einer Pause anschließenden Nystagmusperiode entgegengesetzter Richtung, dem Postrotatorius II, für die Beurteilung der Labyrinthfunktion. Während van Egmond, Groen & Jongkees (1952) sowie Jongkees & Philipszoon (1964) sich dahingehend äußern, daß „the secondary after-sensation will find a ready explanation by an elastic after-effect in the fibres of the cupula" die auslösende Ursache der zweiten postrotatorischen Nystagmusperiode also in das periphere Organ verlegen, was aus strömungsphysikalischen Überlegungen zumindest unwahrscheinlich ist (Grohmann, 1966), sehen Arslan (1934) und Mittermaier (1938, 1939) darin den Ausdruck des zentralen Erregungsablaufes. Unsere eigenen Untersuchungsergebnisse weisen ebenfalls in die letztgenannte Richtung, wobei wir allerdings hinsichtlich der Deutung der Nachreaktionsintensität,

insbesondere des Vergleiches der Stärke von 1. und 2. postrotatorischer Nystagmusperiode miteinander wie im folgenden noch darzulegen ist, gewisse Einschränkungen machen möchten.

Die Anregung eines schwingungsfähigen Systems zu Schwingungen bestimmter Amplitude erfordert in der Resonanzfrequenz des Systems die geringste Energie. Daraus kann geschlossen werden, daß sich die Frequenz beim Ausklingen des experimentellen Nystagmus, also bei Abnahme seiner Amplitude, am Ende der ersten Nystagmusperioden dieser Eigenfrequenz annähern muß. Entsprechend den verschiedenen äußeren Reizen müssen sich die 1. perrotatorische und die 1. postrotatorische Nystagmusperiode dabei zu ihrem Beginn unterscheiden, denn während sich der Postrotatorius I am Anfang durch eine hohe Frequenz und Amplitude auszeichnet und sofort mit dem wirksamen Reiz einsetzt, beginnt der Perrotatorius I erst nach einer sogenannten Latenzzeit mit Nystagmusschlägen geringer Amplitude und Frequenz. Erst nach längerer peripherer Reizeinwirkung erreichen die Nystagmusschläge der 1. perrotatorischen Nystagmusperiode eine *von äußeren Reizen abhängige, maximale Amplitude und Frequenz.* Nach dem Abklingen der acceleratorischen und deceleratorischen Nystagmusperioden und einer Pause reagiert das System auf diesen peripher bedingten Reiznystagmus mit einem postacceleratorischen und postdeceleratorischen zentral ausgelösten Gegennystagmus in seiner Eigenfrequenz und einer wahrscheinlich von der der vorausgegangenen 1. Nystagmusperiode abhängenden Intensität, wobei das System bei maximaler Wirkung entsprechend der angeregten Resonanzfrequenz ein Minimum an Energie benötigt.

Gerade durch dieses unterschiedliche Verhalten von Intensität (Gesamtamplitude) und Frequenz in den 2. Perioden des experimentellen Nystagmus schränkt sich die Möglichkeit, durch einen einfachen Vergleich der Stärke der einzelnen Nystagmusperioden (besonders *Postrotatorius I zu Postrotatorius II*) eine Schädigung des peripheren Organs von einer solchen in den zentralen Bereichen des Vestibularapparates zu trennen (Mittermaier 1939), ein. Ein solcher Vergleich ließe das Verhalten der Frequenz in den Nachreaktionen unberücksichtigt und wäre erst dann uneingeschränkt zulässig, wenn diesem eine mathematisch-statistisch ermittelte Norm zugrunde gelegt werden könnte, eine Forderung, die darüberhinaus in gleichem Maße auch für die Gesamtamplitude gilt.

Unsere Untersuchungen lassen den Schluß zu, daß die Frequenz des experimentellen Nystagmus in den Nachreaktionen (Perrotatorius II und Postrotatorius II) als Eigenfrequenz des Systems zentral bedingt ist. Dafür *spricht* besonders auch die Abnahme dieser Resonanzfrequenz mit dem Alter, was auf eine Erhöhung des Schwellenwertes der zentralen Empfindlichkeit und somit auf ein Trägerwerden des Systems zurückgeführt werden kann, denn das Quadrat der Resonanzfrequenz ist umgekehrt proportional dem Trägheitsmoment des Systems. Das Absinken der Intensität in den 2. per- und postrotatorischen Perioden mit dem Alter unterstreicht

die allmählich zunehmende Trägheit zentraler Mechanismen, die eine Reaktion sich *vermindernder* Intensität des schwingungsfähigen Systems auf *einen festen*, äußeren Reiz bedingt.

In den 1 Nystagmusperioden (Perrotatorius I und Postrotatorius I) nimmt dagegen die Frequenz mit dem Alter zu woraus sich eine deutliche Abhängigkeit der Frequenz dieser Perioden von peripheren, durch äußere Reize bestimmten Vorgängen ergibt Die Frequenzzunahme ist hierbei ebenso wie die mit dem Alter abnehmende Intensität des Nystagmus als Ausdruck eines Elastizitatsverlustes auch des peripheren Organs mit steigendem Lebensalter aufzufassen.

Eine ebenfalls altersbedingte Abnahme der Reaktionsfahigkeit der peripheren Erfolgsorgane z. B. eine Insuffizienz der für die Ausführung des *sichtbaren* Nystagmusruckes maßgeblichen Augenmuskulatur kann als unwesentlich vernachlässigt werden, da sich ein solcher Effekt auch im Nystagmusablauf der Nachreaktionen niederschlagen müßte und zu einer Erhohung der zentralbedingten Resonanzfrequenz des Systems mit dem Alter führen würde was aber nachweislich nicht der Fall ist Eine solche „*Erstarrung*" würde nämlich die Direktionskraft des Systems, der das Quadrat der Eigenfrequenz direkt proportional ist vergrößern.

Aus der Existenz einer endlichen Abklingzeit in sämtlichen Nystagmusperioden ergibt sich, daß der *Nystagmusorgang von einem* gedämpften, schwingungsfahigen *System ausgeht* Der Ablauf der Gesamtreaktion des Drehnachnystagmus nimmt demzufolge die Gestalt einer nicht symmetrischen, gedämpften Schwingung (Mittermaier 1930) an, wobei die von Mittermaier angegebene Asymmetrie wohl als unmittelbare Folge der Dämpfung angesehen werden kann Der Verlust dieser Dämpfungsmöglichkeit in einem der gekoppelten Systeme könnte dann als Ursache für das Auftreten eines Spontannystagmus angenommen werden, der seinerseits als freie, ungedämpfte Schwingung interpretiert werden kann

Die hier vorgelegte *Analyse unserer Untersuchungsergebnisse* weist also eindeutig eine altersbedingte *Zunahme der Frequenz* und *Abnahme* der Intensität in den ersten Perioden des experimentellen Nystagmus und eine *ungefähr* ebenso starke Verminderung beider Größen in den Nachreaktionen nach Das bedeutet nach unseren Interpretationen, daß die *Funktion des peripheren Organs* (Vorhofbogengangsapparat) *und des vestibularen Zentrums etwa gleichstark mit dem Alter absinkt* Sie bestätigt damit zugleich unsere schon früher getroffene Feststellung, daß Gesamtamplitude und *Frequenz* für die Beurteilung des experimentellen Nystagmus die ausschließlichen Bewertungsgroßen bilden. Dies deckt sich mit der von Frenzel (1955) auf Grund der klinischen Beobachtung und *Erfahrung* vertretenen Anschauung. Das altersabhängige Verhalten dieser *beiden Größen* muß bei dem Vergleich elektronystagmographisch aufgezeichneter Kurven bei in jedem Falle in Rechnung gestellt werden. Reihenuntersuchungen, die diese wichtige Alterskomponente unberücksichtigt lassen, büßen zwangsläufig an Aussagekraft ein.

insbesondere des Vergleiches der Stärke von 1. und 2. postrotatorischer Nystagmusperiode miteinander, wie im folgenden noch darzulegen ist, gewisse Einschränkungen machen möchten.

Die Anregung eines schwingungsfähigen Systems zu Schwingungen bestimmter Amplitude erfordert in der Resonanzfrequenz des Systems die geringste Energie. Daraus kann geschlossen werden, daß sich die Frequenz beim Ausklingen des experimentellen Nystagmus, also bei Abnahme seiner Amplitude am Ende der ersten Nystagmusperioden dieser Eigenfrequenz annähern muß. Entsprechend den verschiedenen äußeren Reizen müssen sich die 1. perrotatorische und die 1. postrotatorische Nystagmusperiode dabei zu ihrem Beginn unterscheiden, denn während sich der Postrotatorius I am Anfang durch eine hohe Frequenz und Amplitude auszeichnet und sofort mit dem wirksamen Reiz einsetzt, beginnt der Perrotatorius I erst nach einer sogenannten Latenzzeit mit Nystagmusschlägen geringer Amplitude und Frequenz. Erst nach längerer peripherer Reizeinwirkung erreichen die Nystagmusschläge der I. perrotatorischen Nystagmusperiode eine von äußeren Reizen abhängige, maximale Amplitude und Frequenz. Nach dem Abklingen der acceleratorischen und deceleratorischen Nystagmusperioden und einer Pause reagiert das System auf diesen peripher bedingten Reiznystagmus mit einem postacceleratorischen und postdeceleratorischen zentral-ausgelösten Gegennystagmus in seiner Eigenfrequenz und einer wahrscheinlich von der der vorausgegangenen 1. Nystagmusperiode *abhängenden Intensität, wobei das System bei maximaler Wirkung* entsprechend der angeregten Resonanzfrequenz ein Minimum an Energie benötigt.

Gerade durch dieses unterschiedliche Verhalten von Intensität (Gesamtamplitude) und Frequenz in den 2. Perioden des experimentellen Nystagmus schränkt sich die Möglichkeit, durch einen einfachen Vergleich der Stärke der einzelnen Nystagmusperioden (besonders Postrotatorius I zu Postrotatorius II) eine Schädigung des peripheren Organs von einer solchen in den zentralen Bereichen des Vestibularapparates zu trennen (Mittermaier 1930) ein. Ein solcher Vergleich ließe das Verhalten der Frequenz in den Nachreaktionen unberücksichtigt und wäre erst dann uneingeschränkt zulässig, wenn diesem eine mathematisch-statistisch ermittelte Norm zugrunde gelegt werden könnte, eine Forderung, die darüberhinaus in gleichem Maße auch für die Gesamtamplitude gilt.

Unsere Untersuchungen lassen den Schluß zu, daß die Frequenz des experimentellen Nystagmus in den Nachreaktionen (Perrotatorius II und Postrotatorius II) als Eigenfrequenz des Systems zentral bedingt ist. Dafür spricht besonders auch die Abnahme dieser Resonanzfrequenz mit dem Alter, was auf eine Erhöhung des Schwellenwertes der zentralen Empfindlichkeit und somit auf ein Trägerwerden des Systems zurückgeführt werden kann, denn das Quadrat der Resonanzfrequenz ist umgekehrt proportional dem Trägheitsmoment des Systems. Das Absinken der Intensität in den 2. per- und postrotatorischen Perioden mit dem Alter unterstreicht

die allmählich zunehmende Trägheit zentraler Mechanismen, die eine Reaktion sich vermindernder Intensität des schwingungsfähigen Systems auf einen festen, äußeren Reiz bedingt.

In den 1 Nystagmusperioden (Perrotatorius I und Postrotatorius I) nimmt dagegen die Frequenz mit dem Alter zu, woraus sich eine deutliche Abhängigkeit der Frequenz dieser Perioden von peripheren, durch äußere Reize bestimmten Vorgängen ergibt. Die Frequenzzunahme ist hierbei ebenso wie die mit dem Alter abnehmende Intensität des Nystagmus als Ausdruck eines Elastizitätsverlustes auch des peripheren Organs mit steigendem Lebensalter aufzufassen.

Eine ebenfalls altersbedingte Abnahme der Reaktionsfähigkeit der peripheren Erfolgsorgane, z. B. eine Insuffizienz der für die Ausführung des sichtbaren Nystagmusruckes maßgeblichen Augenmuskulatur kann als unwesentlich vernachlässigt werden, da sich ein solcher Effekt auch im Nystagmusablauf der Nachreaktionen niederschlagen müßte und zu einer Erhöhung der zentralbedingten Resonanzfrequenz des Systems mit dem Alter führen würde, was aber nachweislich nicht der Fall ist. Eine solche „Erstarrung" würde nämlich die Direktionskraft des Systems, der das Quadrat der Eigenfrequenz direkt proportional ist, vergrößern.

Aus der Existenz einer endlichen Abklingzeit in sämtlichen Nystagmusperioden ergibt sich, daß der Nystagmusvorgang von einem gedämpften, schwingungsfähigen System ausgeht. Der Ablauf der Gesamtreaktion des Drehnachnystagmus nimmt demzufolge die Gestalt einer nicht symmetrischen, gedämpften Schwingung (Mittermaier 1939) an, wobei die von Mittermaier angegebene Asymmetrie wohl als unmittelbare Folge der Dämpfung angesehen werden kann. Der Verlust dieser Dämpfungsmöglichkeit in einem der gekoppelten Systeme könnte dann als Ursache für das Auftreten eines Spontannystagmus angenommen werden, der seinerseits als freie, ungedämpfte Schwingung interpretiert werden kann.

Die hier vorgelegte Analyse unserer Untersuchungsergebnisse weist also eindeutig eine altersbedingte Zunahme der Frequenz und Abnahme der Intensität in den ersten Perioden des experimentellen Nystagmus und eine ungefähr ebenso starke Verminderung beider Größen in den Nachreaktionen nach. Das bedeutet nach unseren Interpretationen, daß die *Funktion des peripheren Organs* (Vorhofbogengangsapparat) *und des vestibulären Zentrums etwa gleichstark mit dem Alter absinkt*. Sie bestätigt damit zugleich unsere schon früher getroffene Feststellung, daß Gesamtamplitude und Frequenz für die Beurteilung des experimentellen Nystagmus die ausschließlichen Bewertungsgrößen bilden. Dies deckt sich mit der von Frenzel (1955) auf Grund der klinischen Beobachtung und Erfahrung vertretenen Anschauung. Das altersabhängige Verhalten dieser beiden Größen muß bei dem Vergleich elektronystagmographisch aufgezeichneter Kurven aber in jedem Fall in Rechnung gestellt werden. Reihenuntersuchungen, die diese wichtige Alterskomponente unberücksichtigt lassen, büßen zwangsläufig an Aussagekraft ein.

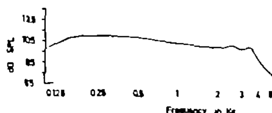


FIG 1 Frequency response curve of insert receiver (Beyer DT 507 provided with insert device) measured by 2 cc coupler Input voltage 85 mV

0.5 mm) which was supplied with a perforated military noise defender at the end in order to secure the fit in the external ear canal The i r was designed primarily for pure tone audiometry and the tube was filled with foam rubber in order to reduce resonances The frequency response curve is given in Fig 1 In comparison with that of a TDH-39 the sensitivity of the i.r is somewhat higher in the low frequency range and somewhat smaller for the high frequencies. In Fig 2, pure tone thresholds determined with the two types of receivers in 22 patients (26 ears) with recruiting deafness are compared The interaural attenuation for the i.r in question was examined in six subjects with complete unilateral deafness (Fig 3) The total distorsion of the small Beyer receiver was measured by a Radiometer model BKF 5 distorsion meter at 25 1 and 2 kc for SPLs corresponding to the maximum output of the audiometer All measurements gave values well below 1% Conditions for determinations at higher frequencies with the standard 2 cc coupler were not considered to be adequate.

PROCEDURE

10 normal hearing subjects between the ages of 19 and 30 years (mean age 22) were observers they were all non-trained listeners. The testing was carried out at 250 1000 and 4000 cps with 0 50 70 and 90 dB continuous masking of the opposite ear The stated levels of contralateral noise refer to over all SPL re 0 0002 dynes/cm² measured in a 2 cc coupler The intensity of the continous tone of the SISI signal was always 20 dB above the threshold as determined without masking Test runs with increments ranging from 0.5 to 5 dB magnitude were conducted so that the psychometric function of the individual S was obtained for each of the masking conditions. Each test run consisted of 20 test increments of constant magnitude It was initiated by 2–4 catch increments of 5 dB, and after each 5 test stimuli a 0 dB or a 5 dB increment was interposed as in the regular SISI procedure The order in which the 3 frequencies were tested was chosen at random also the different combinations of increment magnitude and masking intensity were presented in random order The masking was introduced 5 seconds before the test signal Minimum rest periods between consecutive test runs were 30 seconds.

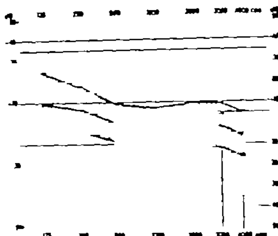


Fig. 2. Pure tone thresholds determined by insert receiver as related to values obtained with standard headphone. Hatched area indicates the range of 2 standard deviations about the mean.

RESULTS

The results were analysed with respect to changes of the 50% point of the psychometric function brought about by the masking. (Table 1.) The 50% point, which indicates the intensity of an increment to which the S will respond half the times on the average, is usually chosen to denote the DLI (difference limen of intensity). It was calculated by means of the area method presuming a rectilinear course of the central part of the curve. Thus, from each psychometric function we used the 4 values for increment magnitude, which yielded responses closest to 50%. For each of the 4 masking conditions the mean 50% point of the 10 Ss was established, and

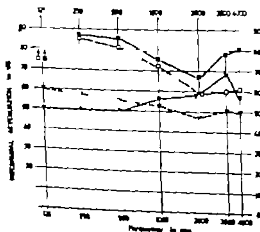


Fig. 3. Interaural attenuation with insert receiver and standard headphone. Means for 6 unilaterally deaf persons □——□, insert receiver, normal ear unoccluded. ■——■ insert receiver, normal ear occluded by modified commercial circumaural noise defender. ▽——▽ standard headphone (TDH-39, MX-41/AR cushion), normal ear unoccluded. ▼——▼ standard headphone, normal ear occluded by standard headphone.

TABLE 1 *Shifts of DLI (dB) caused by various intensities of contralateral masking*

Noise level (dB SPL)	Frequency in cps 250 Mean	Shift	1000 Mean	Shift	4000 Mean	Shift
0	2.12		2.27		1.69	
50	2.74	0.62	2.14	−0.13	1.44	−0.25
70	2.75	0.63	1.77	−0.50*	1.14	−0.55
90	2.71	0.59	1.73	−0.54	1.17	−0.52

Mean Averaged 50% points of psychometric functions as determined with SISI method. Asterisks indicate significance level of shifts (f r P<5% 1% and 0.1% respectively)

by means of the *t* test it was examined whether inter-condition differences were significantly different from 0 At 4000 cps, even the lowest level of masking (50 dB) resulted in a significant shift towards a minor value (in other words masking of the opposite ear enhanced the detection of small intensity variations) At 1000 cps, 70 dB noise was necessary to produce a significant change which was also towards a lower value. Finally at 250 cps a shift towards a higher value took place, the change being significant already in the 50 dB masking condition As the results depict only the over all changes, it should be mentioned that individual variations with respect to the direction as well as to the amount of change were seen In Fig 4 the results are presented graphically

In order to exemplify the effect seen at 4 Kc, the SISI scores for 1 dB increments can be mentioned. The results were classified according to usual standards (0–15% "negative" 20–55% "questionable" 60–100% "positive") Without masking there were 5 negative scores, 4 were question able and 1 was positive With 70 dB masking only 2 subjects had negative

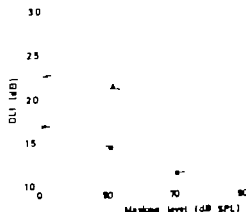


Fig 4 Mean DLI of 10 normal listeners at selected test frequencies and levels of contralateral masking. Test frequency ● ● 250 cps. ▲ ▲ 1000 cps. ■ ■ 4000 cps.

Table 2. *Mean slope of psychometric functions at various levels of contralateral masking*

Noise level (dB SPL)	Frequency in cps 250 Mean	250 Change	1000 Mean	1000 Change	4000 Mean	4000 Change
0	46.0		41.8		48.0	
50	39.5	− 6.5	49.0	7.2	44.5	−2.5
70	43.2	− 2.8	52.2	10.5	52.8	4.8
90	35.5	−10.5	51.2	9.5	53.5	5.5

Mean: Mean of individual slopes expressed in % per 1 dB. Change: Mean change relative to the 0 dB masking condition. None of the changes were significant at the 5% level.

scores and 5 reached the positive range. The mean SISI-score was increased from 22% to 46%.

In Table 2, the slopes of the psychometric functions in the 4 masking conditions were compared. As described above, the central portion of the curves was given a rectilinear fit, and the slope was expressed as the increase in percentage per 1 dB increase of increment magnitude. The mean of the individual slopes was used for the statistical analysis. At 1 kc and 4 kc, the mean slope tended to increase with contralateral masking, at .25 Kc the slope tended to decrease, but the changes did not reach the level of significance.

DISCUSSION

Of previous investigations on contralateral masking only the study by Chocholle & Saulnier (1962) appears to be pertinent. Testing at 1000 cps, they studied the effect of a continuous white noise on the difference limen by means of intensity increments in a continuous tone. The stimuli were presented at 10 dB sensation level, the intensity of the noise was 40 dB above the threshold. The tester adjusted the size of the increments, whereas the subject controlled the temporal course of the experiment such as duration of masking, tone and increments. In 3 out of 4 subjects tested, the DLI tended to increase with masking of the opposite ear, but only in 1 subject was the change significant.

At 1000 cps, we found no significant effect of 50 dB SPL contralateral masking. With 70 dB there was a clear-cut effect, which, however, was a reduction of the DLI. The study of Chocholle & Saulnier (1962) differs from ours in various respects. The duration of the continuous tone and the masker—although variable—must generally have been much shorter in their experiments. After listening to a single increment, the subject was to discontinue the stimulation, and testing was resumed only after a period

TABLE 1 *Shifts of DLI (dB) caused by various intensities of contralateral masking*

Noise level (dB SPL)	Frequency in cps 250		1000		4000	
	Mean	Shift	Mean	Shift	Mean	Shift
0	2.12		2.27		1 69	
50	2. 4	0.62	2.14	−0.13	1 44	−0.25
70	2.75	0.63	1 77	−0.50*	1 14	−0.55
90	2. 1	0.59	1 73	−0.54	1.17	−0.52

Mean Averaged 50% point of psychometric functions as determined with SISI method. Asterisks indicate significance level of shifts (for P<5% 1% and 0.1% respectively)

By means of the *t* test it was examined whether inter-condition differences were significantly different from 0 At 4000 cps, *even the lowest level of* masking (50 dB) resulted in a significant shift towards a minor value (in other words masking of the opposite ear enhanced the detection of small intensity variations) At 1000 cps, 70 dB noise was necessary to produce a *significant* change, which was also towards a lower value Finally at 250 cps a shift towards a higher value took place the change being significant already in the 50 dB masking condition. As the results depict only the over all changes, it should be mentioned that individual variations with respect to the direction as well as to the amount of change were seen In Fig 4 the results are presented graphically

In order to exemplify the effect seen at 4 kc, the SISI scores for 1 dB increments can be mentioned The results were classified according to usual standards (0–15% "negative" 20–55% "questionable 60–100% "positive) Without masking there were 5 negative scores, 4 were questionable and 1 was positive With 70 dB masking only 2 subjects had negative

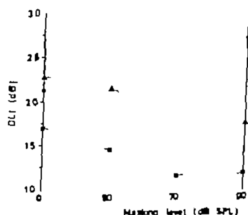


FIG 4 Mean DLI of 10 normal listeners at selected test frequencies and levels of contralateral masking. Test frequency ● ● 250 cps. ▲ ▲ 1000 cps. ■ ■ 4000 cps.

Table 2. Mean slope of psychometric functions at various levels of contralateral masking

Noise level (dB SPL)	Frequency in cps: 250 Mean	250 Change	1000 Mean	1000 Change	4000 Mean	4000 Change
0	46.0		41.8		48.0	
50	39.5	− 6.5	49.0	7.2	44.5	−3.5
70	43.2	− 2.8	52.3	10.5	52.8	4.8
90	35.5	−10.5	51.3	9.5	53.5	5.5

Mean: Mean of individual slopes expressed in % per 1 dB. *Change*: Mean change relative to the 0 dB masking condition. None of the changes were significant at the 5% level.

scores and 3 reached the positive range. The mean SISI score was increased from 22% to 46%.

In Table 2, the slopes of the psychometric functions in the 4 masking conditions were compared. As described above, the central portion of the curves was given a rectilinear fit, and the slope was expressed as the increase in percentage per 1 dB increase of increment magnitude. The *mean of the individual slopes* was used for the statistical analysis. At 1 Kc and 4 Kc, the mean slope tended to increase with contralateral masking, at 250 Kc *the slope tended to decrease, but the changes did not reach the* level of significance.

DISCUSSION

Of previous investigations on contralateral masking only the study by Chocholle & Saulnier (1962) appears to be pertinent. Testing at 1000 cps, they studied the effect of a continuous white noise on the difference limen by means of intensity increments in a continuous tone. The stimuli were presented at 10 dB sensation level, the intensity of the noise was 40 dB above the threshold. The tester adjusted the size of the increments, whereas *the subject controlled the temporal course of the experiment such as duration of masking,* tone and increments. In 3 out of 4 subjects tested, the DLI tended to increase with masking of the opposite ear but only in 1 subject was the change significant.

At 1000 cps, we found no significant effect of 50 dB SPL contralateral masking. With 70 dB there was a clear-cut effect, which, however, was a reduction of the DLI. The study of Chocholle & Saulnier (1962) differs from ours in various *respects. The duration of the continuous tone* and the masker—although variable—must generally have been much shorter in their *experiments. After listening* to a single increment, the subject was to discontinue the stimulation, and testing was resumed only after a period

Acta oto-laryngologica 63 564–578 (1967)

POSTURAL PERCEPTIONS AND EYE DISPLACEMENTS PRODUCED BY A RESULTANT VECTOR ACTING IN THE MEDIAN SAGITTAL PLANE OF THE HEAD

II Continuous Responses along the Y Axis with the Subject in a Vertical Position Heading Centripetally and Centrifugally

U BRANDT and E. FLUUR
Stockholm Sweden

From the Laboratory of Aviation Medicine (Head Prof H Bjurstedt) Karolinska Institutet and the Department of Otolaryngology (Head Prof C A Hamberger) Karolinska Sjukhuset Stockholm 60

To confirm the observations made with the previously described centrifuge-test method (Brandt & Fluur 1966 *b*) the following modifications were introduced in these experiments. (1) Only the changes along the Y axis were registered (2) The resultant force presented was permitted to increase and then decrease without interruption at the same slow rate (3) The subjects (inexperienced) were seated in the erect position facing centrifugally or centripetally and the IR filmed eye was fixed on the target throughout the trials (4) The apparent position of the observed indicator was obtained without the interference of any active movement of the eye.

The results, presented graphically seem to confirm that the recorded change of position in space of the visual object (subjective response) systematically corresponds to a torsion of the eye (objective response) in the opposite direction This countertorsion is, however quantitatively inferior to its corresponding subjective correlate Both the subjective and the objective response are in direct relation to the direction as well as to the magnitude of the acting resultant force Certain discrepancies are nevertheless noted between the development of the two types of response The saccadic appearance of the "ocular curve is an interesting observation as is the practically total absence of visually demonstrable vestibular nystagmus.

In the experiments described in Part I two stages did in fact occur consecutively in the filming and the recording Thus, the objective response consisted of evaluating the torsional position of the eye the subjective response being represented by the "restored position of the indicator both responses being related to the same stimulus. To achieve these results, it was necessary for the subject to fix his gaze initially on the camera

point (during filming) and then on the indicator (for the readjustments). Objections might therefore be raised to the *objective findings*, in view of the fact that an active ocular movement *had occurred* between these two sequences.

The tests were, *on the other* hand, concerned only with the subjects *positioned centripetally* and with an *increase* in the presented force field. We wished to draw more significant conclusions from the findings, and also to ensure that the eye movement registered was not an artefact. Consequently in the present investigation we considered it of value to study the development of the two responses with the subjects positioned heading centrifugally as well, and *to obtain this information* by increasing and decreasing *the presented* stimulus at an even rate.

MATERIAL AND METHODS

The criterion of lack of experience and training was applied to 8 naive young men with no knowledge of centrifuge or flight experiments. *In every other respect—age, motivation and state of health—they also corresponded to the previous group*

The stimulating technique differed in two respects

(1) The subjects were tested only in a vertical position.

(2) In this position, they were placed either HCp or HCf

In each experiment, the procedure was as follows

1 The centrifuge was slowly accelerated until a predetermined maximum of Φ was reached (ascending phase) This value was maintained during a period of constant velocity (40–50 sec) followed by a slow *deceleration (descending phase") until standstill*

2 During these sequences—ascending phase, constant velocity and descending phase—the subject had his gaze constantly fixed on the camera point, and the eye was IR filmed from start to finish.

3 The subject was instructed to keep the indicator simultaneously in the same apparent position in space. This would therefore be progressively lowered or raised, according to the position (HCp or HCf) occupied by the subject, *who made his readjustments* to an increasing extent with his peripheral vision and his somaesthetic cues.

4 With respect to other details of the procedure, the same psychophysical precautions were taken as those given in the description of the method (Brandt & Fluur 1966 *a*) During the short period when the indicator was not visible, the subject was instructed to follow the movements of *the indicator* despite *it being invisible to him.*

The directional change of the eye, referred to absolute zero, was evaluated on *each single frame* (24 squares/sec) of the film from start to finish.

Acta oto-laryngologica 63 564–578 (1967)

POSTURAL PERCEPTIONS AND EYE DISPLACEMENTS PRODUCED BY A RESULTANT VECTOR ACTING IN THE MEDIAN SAGITTAL PLANE OF THE HEAD

II Continuous Responses along the Y Axis with the Subject in a Vertical Position Heading Centripetally and Centrifugally

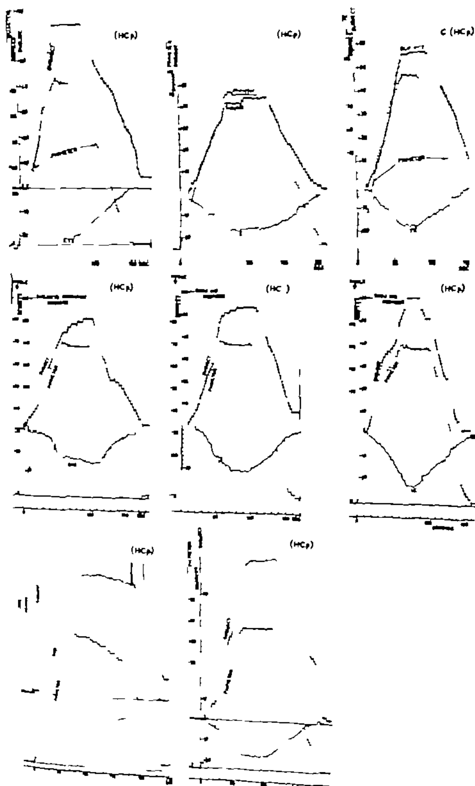
U Brandt and E. Fluur
Stockholm Sweden

From the Laboratory of Aviation Medicine (Head Prof H Bjurstedt) Karolinska Institutet and the Department of Otolaryngology (Head Prof C A Hamberger) Karolinska Sjukhuset Stockholm 60

To confirm the observations made with the previously described centrifuge-test method (Brandt & Fluur 1966 b) the following modifications were introduced in these experiments. (1) Only the changes along the Y axis were registered (2) The resultant force presented was permitted to increase and then decrease without interruption at the same slow rate (3) The subjects (inexperienced) were seated in the erect position facing centrifugally or centripetally and the IR-filmed eye was fixed on the target throughout the trials (4) The apparent position of the observed indicator was obtained without the interference of any active movement of the eye

The results, presented graphically seem to confirm that the recorded change of position in space of the visual object (subjective response) systematically corresponds to a torsion of the eye (objective response) in the opposite direction This countertorsion is, however quantitatively inferior to its corresponding subjective correlate Both the subjective and the objective response are in direct relation to the direction as well as to the magnitude of the acting resultant force Certain discrepancies are nevertheless noted between the development of the two types of response The saccadic appearance of the "ocular curve is an interesting observation as is the practically total absence of visually demonstrable vestibular nystagmus.

In the experiments described in Part I two stages did in fact occur consecutively in the filming and the recording Thus, the objective response consisted of evaluating the torsional position of the eye the subjective response being represented by the "restored" position of the indicator both responses being related to the same stimulus. To achieve these results, it was necessary for the subject to fix his gaze initially on the camera


(HCp)
(HCp)
c (HCp)
(HCp)
(HC)
(HCp)
(HCp)
(HCp)

RESULTS

Changes in the Position Heading Centripetally (HCp)

Subjective response

The recorded settings for the 8 subjects are illustrated in Fig. 1 During the "ascending phase" the subjects were obviously and without exception aware of the apparent headward wandering (in a positive direction) of the visual object and expressed this movement by "maintaining" the indicator in its initial position in space This activity did, *in fact*, result in progressive lowering of the indicator

After a period of constant velocity indicated by a plateau on the phimeter curve—and during which a *lag effect* could be recorded in some cases (Subjects B D and E)—the centrifuge was decelerated. This caused the phimeter to return to the vertical ("descending phase") and induced an apparent movement of the indicator in a footward direction, which was recognized by raising it. It should be noted that the recorded subjective indication appears as an uninterrupted line, despite the registration technique applied The development of the phimeter curve against the time parameter also permits the size of delivered angular acceleration to be evaluated at any given moment The increase or decrease in Φ occurs at a rate of about 10 /10–12 sec, corresponding to less than 1 0 /sec² of produced angular acceleration or deceleration in every phase.

The ascending and descending' phases of the subjective responses related to the physical stimulus will be analyzed separately

Ascending phase When Φ rises from 0 (static) to 65–70 the estimated displacement reaches an average of 49 (Table 1) and the curve $Y_s = f\ (\Phi)$ (Fig 2 A) is convex, denoting a relative increase in the estimated change at the higher levels of Φ Four subjects initiated their action below Φ = 10 whereas the other half of the group did not react until this angle had reached between 10 and 25 Although these phimeter values represent in some way "a perceptible minimum of the feeling of being 'moved in space" in the actual position, they show such individual variations that they merely underline the subjects uncertainty in reporting the beginning of the produced perception Nevertheless, the 8 subjects did, on the whole exhibit highly similar responses, in that they readily perceived the apparent change, and their estimates were in close correlation to the direction of the force field It should however be noted that the size of the directional change was always much inferior to the theoretical displacement in accordance with the dynamic conditions (oblique interrupted line)

FIG. 1 Graphical representation of perception of change in position and simultaneous torsion of the eyeball referred to Φ, increasing and decreasing at a slow rate Only the changes along the Y axis are taken into account Individual results of 8 subjects seated vertically and heading centripetally

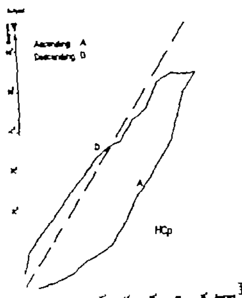


Fig. 2. Position HCp (subjecti response) A erage pparent deviation headwards of the visual object from its i tial position (absolute zero) Data corresponding t increasi g and decreasi g Φ. The dotted, oblique l ne represents the theoretical deviation in accordance with the dynamic conditions.

Thus, the highest values of measured countertorsion ranged from 10.5 to 20. The "perceptible minimum" expressed as the first registered ocular change in function of Φ was in the range 0 –2.5

Descending phase. The curve $Y_g = f(\Phi)$ lay consistently higher for the same levels of Φ than the corresponding ones expressing the ascending phase (Fig. 3, D). In other words, the ocular torsion in a footward direc-

TABLE 2. *Subjective and objective changes along the Y axis in 8 subjects heading centrifugally with increasing and decreasing Φ*

Fi alues f Φ ere chosen for the treatment of data (indicated in degrees). M = mea s.D. standard deviation.

	Ascending phase						Descending phase				
	0 (static)	5	15	35	50	65	50*	35	15	5	0 (static)
Subject											
M	—	1.2	2.4	10.8	19.0	44.4	33.0	15.0	7.5	2.4	0.2
s.D.	—	1.5	2.0	3.3	6.4	11.4	9.4	10.6	7.4	2.6	2.5
Lychall											
M	—	0.3	1.3	5.0	7.4	10.5	7.4	4.2	1.4	0.8	0.3
s.D.	—	0.4	1.0	2.1	3.3	2.4	1.3	3.8	2.1	1.0	0.2

TABLE 1 *Subjective and objective changes along the Y axis in 8 subjects heading centripetally with increasing and decreasing Φ*

Five values of Φ were chosen for the treatment of data (indicated in degrees) M = mean s.D = standard deviation.

	Ascending phase						Descending phase				
	0 (static)	5	15	35	50	65	50	35	15	5	0 (static)
Subject											
M	—	0.5	3.0	11.2	27.2	49.2	45.0	35.5	20.2	11.5	1.9
s.D	—	0 7	2.3	3.5	.6	11.4	10.2	13.2	8.6	9.2	0.8
Eyeball											
M	—	0 7	1.6	4 9	9 4	14.5	13.0	7 4	3.2	1.3	0.5
s.D	—	0.5	0.9	2.5	3.6	2.6	1.9	2.8	2.6	1.2	0.5

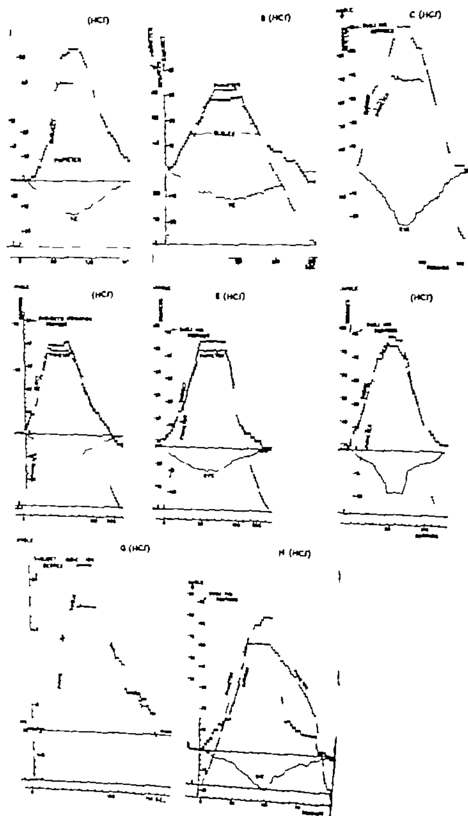
Descending phase The mean curve $Y_s = f(\Phi)$ shows in a striking way the delay in reaction before the subjects became aware of the produced apparent footward wandering of the observed object (Fig 2, D) Subsequently their settings remained in close proximity to the evaluated displacement, corresponding to the dynamic conditions (oblique interrupted line) It can also be pointed out that the return to the initial position was not accomplished until complete cessation of all radial acceleration

An appraisal of the individual performance indicates that all subjects, without exception lay much higher in their estimates of the position of the indicator than they did during the ascending sequence At the end of the run 5 subjects identified the final and initial positions, whereas the others slightly overestimated them

Objective response

The directional changes of the eye (torsional position) along the Y axis were plotted on the individual curves (Fig 1) to permit a qualitative comparison and (to some extent) a quantitative one between the two types of data obtained In every case, a continuous ocular torsion with small fluctuations consistently occurred along the relevant axis, always in the opposite direction to the subjective displacement In practice this compensatory' movement is initiated as soon as the phimeter deviates from the vertical but quantitatively is far inferior to the corresponding subjective angular displacement

Ascending phase When the deflexion of the phimeter increases from 0 to 65–70 the eyeball is subjected to torsion in a negative direction (foot wards) attaining, on an average a maximum of 14,5 (Table 1) The curve $Y_s = f(\Phi)$ has an appearance of convexity (Fig 3, A) expressing a relatively higher torsion for the higher levels of Φ Even if a certain similarity of pattern exists, there are quantitative differences between the subjects.


(HCl)
B (HCl)
C (HCl)
(HCl)
E (HCl)
(HCl)
G (HCl)
H (HCl)

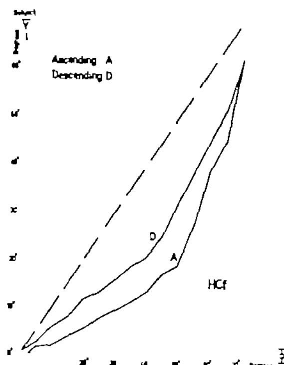


Fig. 5 Position HCf (subjective response) Average apparent deviati n footwards of the visual object from its initial position (absolute zero) Data corresponding to increasing and decreasing Φ The dotted obliqu line represents the theoretical deviatio in accordance with the dynamic conditions.

phase they were aware of the footward directed wandering of the indicator and acknowledged this movement by maintaining it in the "same position After a period of constant velocity the centrifuge was slowly decelerated, inducing an apparent movement of the visual object in a headward direction.

The results of measurements of the apparent displacement in the two phases are presented in Table 3 and the mean values form the basis of Fig 5

Ascending phase When Φ increases from 0 to 65–70 an average angular displacement of 45 in a negative direction is reached The curve $Y_s = f(\Phi)$ has an appearance of convexity and remains inferior to the theoretically evaluated position in space of the indicator

Considered separately the subjects all produced convex curves with a maximum from 25 to 60 In 6 subjects, the first reaction occurred at Φ values from 0 to 2.5 and in the remaining two from 2.5 to 5

Descending phase After a period of constant velocity the centrifuge was slowly decelerated to a standstill During this phase the estimates showed a less marked underestimation than in the ascending phase Moreover there was practically no delay in reaction until the subjects became aware of the induced apparent movement In this sequence as well, the curve $Y_s = f(\Phi)$ is convex.

Considered separately the individual responses indicate that only 2 of

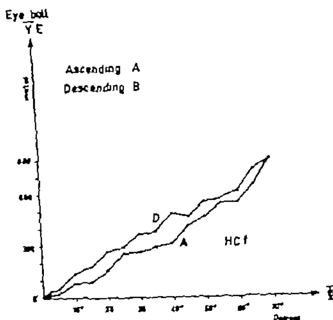


Fig. 6 Positio HCf (object) response) Average countertorsion of the eyeball, corresponding to the subjective response I Fig. 6. The torsional movement (in minutes of arc) is much inferior in size to the corresponding subjective angular displacement.

the 8 subjects produced curves lying closer to the evaluated change (oblique line) than in the ascending phase. The other 6 maintained the same direction of the observed object for a certain Φ in both the ascending and descending phase. Five of them reacted with practically no delay as soon as the phimeter began to decrease. At the end of the phase, more than half of the group recognized the initial localization of the indicator

Objective response

The ocular changes measured in each subject are indicated in Fig 4 They confirm that a countertorsion occurs regularly without exception, in a headward (positive) direction during the ascending phase, and is in a positive relation to Φ For the highest value of Φ a maximal torsional position is attained, followed on decreasing velocity by a return in a footward direction. When Φ = 0 there is, on the whole, good agreement between the photograph of reference and the final frame. In this connexion, the saccadic appearance of the ocular curve can be pointed out Fig. 6 shows the course of events in greater detail

Ascending phase When a maximum of Φ is reached (65–70) the eyeball has rotated a mean 10 in a headward direction thus, in the opposite direction to the corresponding subjective change, and a movement far inferior in size t R. The curve 1 = f (Φ) is practically linear (Fig. 6, A)

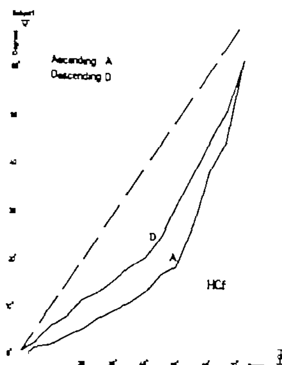


Fig 5 Position HCf (subjective response) Average apparent deviation footwards of the visual object from its initial position (absolute zero) Data corresponding to increasing and decreasing Φ The dotted, oblique line represents the theoretical deviation in accordance with the dynamic conditions

phase, they were aware of the footward directed wandering of the indicator and acknowledged this movement by maintaining it in the same position" After a period of constant velocity the centrifuge was slowly decelerated, inducing an apparent movement of the visual object in a headward direction.

The results of measurements of the apparent displacement in the two phases are presented in Table 3 and the mean values form the basis of Fig 5

Ascending phase When Φ increases from 0 to 65–70 an average angular displacement of 45 in a negative direction is reached The curve $Y_s = f(\Phi)$ has an appearance of convexity and remains inferior to the theoretically evaluated position in space of the indicator

Considered separately the subjects all produced convex curves with a maximum from 25 to 60 In 6 subjects, the first reaction occurred at Φ values from 0 to 2.5 and in the remaining two from 2.5 to 5

Descending phase After a period of constant velocity the centrifuge was slowly decelerated to a standstill During this phase, the estimates showed a less marked underestimation than in the ascending phase Moreover there was practically no delay in reaction until the subjects became aware of the induced apparent movement In this sequence as well, the curve $Y_s = f(\Phi)$ is convex.

Considered separately the individual responses indicate that only 2 of

changements suivant l'axe Y ont été enregistrés la résultante de force a pu agir par une augmentation suivie d'une diminution très lente et sans interruption. Les *sujets* (inexpérimentés) ont été placés droits t en position assise tournés *vers et contre le centre* de la centrifugeuse, et l'œil filmé à l infrarouge est demeuré *fixé sur* le point de repère durant tout l'expérience. Finalem nt, la position apparente de l'indicateur a *été* obtenue sans ucune interférence de mouvement actif de l œil.

Les résultats, qui so t présentés sur *diagrammes appropriés*, semblent vérifier que le cha gement de position dans l'espace de l'objet isuel (*réponse subjective*) correspond systématiquement à une torsion de l'œil (*réponse objecti e*) dans la direction opposée, bien que cette contretorsion *est très inférieure en* aleur à son correlatif subjectif. Les réponses subject ves et objectives présentent toutes deux un rapport évident avec la direction, ainsi qu avec la grandeur d la résultant de force en puissance. Il existe certains désaccords entre les dé eloppements des deux réponses. L'apparence saccadée de la courbe oculaire est une observation digne d'intérêt, ainsi que l'absence pratiquement totale de ystagmus vestibulaire.

ZUSAMMENFASSUNG

Um di mit der früher beschriebenen Zentrif gen-Test Methode gemacht n Beobachtungen zu bestätigen (Brandt & Fluur 1966 b) wurden die folgenden Modifikationen in diese Experiment ingeführt. (1) Nur die Veränderungen längs der Achse Y wurden registriert. (2) Die gegebene resultierende Kraft durfte zunehmen und danach ohn Unterbrechung in dem gleichen langsamen Tempo abnehmen. (3) Die V rsuchspersonen wurden aufrecht hingesetzt und zentri fugalwärts und zentripetalwärts ausgerichtet das infrarot (IR) gefilmte Auge war während der Versuche uf das Ziel gerichtet. (4) Die scheinbare Position des beobachteten Indik *tors wurde ohne die Einmischung irgendeiner aktiven* Be egung des Auges erreicht.

Die graphisch dargestellten Ergebnisse scheinen zu bestätigen, dass die zentriert *Positionsveränderung im Raum des visu llen Objektes (subjekti e Re-* ktion) systematisch mit ei er Augenrollung (objekti e Reaktion) in di entgegengesetzt Richtung übereinstimmt. Dagegen ist die Gegenrollung quantitativ geringer d s entsprechend subjekt ve Korrelat. Sow hl die subjektive wie die bjekti Reaktion st hen i unm ttelbarer Beziehung zu sowohl Richtung wie Grö se der gierenden resultierenden Kraft. Nichtsdestoweniger werden ge- w se Unterschied zwischen den beiden Reaktionstypen beobachtet. Das sak kadische A sehen der „okularen Kurve" ist ine interessant Observation, benso die prakt sch llständige Abwesenheit des lanell nachweisbaren Vestibular n stagmus.

REFERENCES

Brandt, U. nd F , E. 1967 Post ral perceptions and compe satory displacements of the ey in respect to prese ted force I Id. Synchronous three-orthogonal registrations. A I *Otolaryng (Stockh.) 62*, 212.

— 1967 b Postural percept ons *nd ey di placement* produced by resultant actor acting i the *medial sagittal plane of the head. I. Responses along three axes by*

ever slightly lower in position HCf than in position HCp and invariably somewhat higher during the descending than during the ascending phase in both positions. A distinct relation exists between the size of the ocular torsional movements and the magnitude of the acting force This relation is expressed in the convexity of the curve for the torsional movements which is, however less marked in the descending phase. This also applies to the subjective responses, in which a definite relation is present between the angular value of estimated displacement and the magnitude factor

If the subjective and objective responses are compared, it is found without exception that ocular torsion and apparent displacement develop in the opposite direction but that the two responses do not agree quantitatively This was also demonstrated in our previous experiments. It is evident that the inclination of the resultant force—acting in the sagittal plane of the subject—has an effect tending to elevate or depress the eye but that this effect is partly inhibited by the fixation. This may explain why the ocular countertorsion is quantitatively inferior to the simultaneously registered subjective effect of angular displacement. However this may be—and it is not our aim to attempt a physiological interpretation—it can be noted that the procedures in Part 1 and those in the present study do actually provide equivalent qualitative results with regard to the two responses and their respective direction of motion. Moreover in the parts of the experiments that are directly comparable—i e., chair erect HCp (Part 1) and HCp (ascending phase) in the present study—the separate responses are of the same order of magnitude, and are in the same quantitative relation to each other

Finally in the present study we were able to determine the threshold values of the stimulus for both responses as a function of Φ During the ascending phase and independent of position these threshold values range from $\Phi = 2.5$ to 10 for the subjective response, whereas the first ocular torsion measured lies around $\Phi = 2$ It is difficult in view of the aforementioned constant fluctuations, to delimit this perceptible minimum for the ocular response exactly Our experiments nevertheless show that in most subjects, it is considerably lower than that for the subjective response and presumably lies in the range 1 0005 G This value—which is thus determined on an objective basis—is of interest since it is of the same order of magnitude as the "utricular threshold" reported by Graybiel & Patterson (1955) for a subject in the sitting position, on the basis of apparent displacement of a visual target In the descending part however the threshold of stimulation at the end of the phase seems to be much lower for both subjective and eyeball responses, since they cannot in practice be determined with greater precision

RESUMÉ

Dans cette expérience certaines modifications de procédure ont été appliquées dans le but d'étayer les résultats, préalablement obtenus (1 partie) seuls les

An optical cylinder was placed in a dark, quiet room. The optical cylinder was 30 cm in height and 80 cm in diameter The inner surface of the cylinder was painted white and 12 black vertical lines, each 3 cm wide, were drawn at equal intervals. The surface was illuminated by a lamp of 100 W which was fixed to the supporter of the cylinder The crab examined was held by forceps and placed on the table which was fixed to the supporter in the center of the cylinder

The crabs were divided into 2 groups (A, B) Each group was further divided into 2 subgroups (a, b) The crabs in group A were stimulated in 3 different positions, i.e. horizontal position, forward inclination of 35 and backward inclination of 35 The crabs in group B were also stimulated in 3 different positions, i.e., horizontal, inclination of left side of 35 and inclination of right side of 35 The crabs in group a" were stimulated by rotating the cylinder clockwise at angular speed of 30 /sec. The crabs in group "b" were stimulated by rotating the cylinder counter-clockwise at the same angular speed mentioned above. For example, each crab in group B, a, was investigated as follows At first, the cylinder was rotated clockwise for 60 seconds in horizontal position. Nystagmus to the left was counted for this period. Then, the supporter (including the optical cylinder and the crab) was inclined to the right side at an angle of 30 The optical cylinder was rotated clockwise for 60 seconds in this position and nystagmus to left side was counted for 60 seconds. Next, the supporter was inclined to the left side, the optical cylinder was rotated and optical nystagmus was counted for the time periods mentioned above. Finally the supporter was returned to the initial horizontal position and the optical nystagmus counted in the same manner as was first used.

When the crabs were stimulated by the optical cylinder for long periods of time, optokinetic nystagmus became difficult to induce because of fatigue The crabs which showed an obvious decrease in optokinetic nystagmus between the first examination and the final examination were ex cluded from this data. But usually the crabs were not fatigued by the examination unless it exceeded five minutes. No definite pattern for changing position was followed.

The same examination was carried out in crabs which had bilateral statocysts removed.

RESULTS

1 Results f normal crabs

Tables 1 nd 2, show the results of optokinetic nystagmus of normal crabs. In group B b, optokin tic nystagmus was observed more frequently in left lateral position than in right lateral position On the contrary in group B, a, ptokinetic nystagmus was observed more frequently in the right lateral position than in the left lateral position. In other words, optokinetic nystagmus directed to the same side as the inclination of the crab

acceleration or gravity on *nystagmus* had been investigated by many researchers Gernandt (1950) found the effect of centrifugal force and inertia either supplemented or counteracted each other Bergstedt (1961) carried out caloric tests on human subjects in a centrifuge at 1 0 to 1 8 G. He was able to show that caloric nystagmus is influenced by the strength of the gravitational field Milojevic & Voots (1966) concluded that according to his experiment caloric nystagmus was influenced by the otolith McCabe (1964) observed nystagmic eye movement when rhythmic vertical linear acceleration was added. Lansberg Guedry & Graybiel (1965) studied the effect of centrifugal acceleration on nystagmus generated by angular acceleration From the study it was tentatively concluded that nystagmus initiated by canalicular stimulation can be modulated by otolithic stimulation. Jongkees and Philipszoon (1964) and Costin, Bergmann & Chaimovitz (1966) respectively reported that postoperative labyrinthine or central and flash nystagmus in rabbits are influenced by head position. Veenhof (1965) found that a strong enhancement of the number of nystagmus beats occurred if a linear acceleration was combined with optokinetic stimulation and concluded that the existence of a reciprocal influence between optokinetic and otolithic ocular reflex was established

In most of the studies quoted above, we would notice the following points (1) Whether or not the stimulation of the otolith induces spontan nystagmus, or what effect the otolith system has on labyrinthine nystagmus, have been chiefly investigated (2) Otherwise subjects which have both the semicircular and otolith systems have been employed in those examinations. However as pointed out many researchers (Jung 1948 Morimoto, 1955 Fukuda, Hinoki & Tokita, 1957) nystagmus is primarily caused by optokinetic stimulation and the labyrinth modulates the nystagmus subordinally So in investigating the effects of the otolith on nystagmus, it seems to be natural to investigate its effect on optokinetic nystagmus Furthermore, in order to examine the pure effect of the otolith, some alternation on the labyrinth becomes necessary unless there is proof that the semicircular canals do not respond to linear acceleration But it is very difficult to perform an operation on the otoliths or semicircular canals alone without damaging one or the other Sometimes, it might not be said that there is no functional alteration even though histological changes are not observed.

Based on the above-mentioned considerations, the author in this paper intended to examine the effect of the statocysts of the crab which has no semicircular canal by nature on optokinetic nystagmus.

MATERIALS AND PROCEDURE

Forty-one crabs were used in this experiment The crabs which were not full of life were excluded In all crabs used, it was confirmed that the righting reflex in eyes was produced by inclinations of the body

An optical cylinder was placed in a dark quiet room. The optical cylinder was 30 cm in height and 60 cm in diameter. The inner surface of the cylinder was painted white, and 12 black vertical lines, each 3 cm wide, were drawn at equal intervals. The surface was illuminated by a lamp of 100 W which was fixed to the supporter of the cylinder. The crab examined was held by forceps and placed on the table which was fixed to the supporter in the center of the cylinder.

The crabs were divided into 2 groups (A, B). Each group was further divided into 2 subgroups (a, b). The crabs in group A were stimulated in 3 different positions, i.e. horizontal position, forward inclination of 35° and backward inclination of 35°. The crabs in group B were also stimulated in 3 different positions, i.e., horizontal, inclination of left side of 35° and inclination of right side of 35°. The crabs in group "a" were stimulated by rotating the cylinder clockwise at angular speed of 30°/sec. The crabs in group "b" were stimulated by rotating the cylinder counter-clockwise at the same angular speed mentioned above. For example, each crab in group B, a, was investigated as follows. At first, the cylinder was rotated clockwise for 60 seconds in horizontal position. Nystagmus to the left was counted for this period. Then, the supporter (including the optical cylinder and the crab) was inclined to the right side at an angle of 30°. The optical cylinder was rotated clockwise for 60 seconds in this position and nystagmus to left side was counted for 60 seconds. Next, the supporter was inclined to the left side, the optical cylinder was rotated and optical nystagmus was counted for the time periods mentioned above. Finally, the supporter was returned to the initial horizontal position and the optical nystagmus counted in the same manner as was first used.

When the crabs were stimulated by the optical cylinder for long periods of time, optokinetic nystagmus became difficult to induce because of fatigue. The crabs which showed an obvious decrease in optokinetic nystagmus between the first examination and the final examination were excluded from this data. But usually the crabs were not fatigued by the examination unless it exceeded five minutes. No definite pattern for changing position was followed.

The same examination was carried out in crabs which had bilateral statocyst removed.

RESULTS

1. *Results of normal crabs*

Tables 1 and 2 show the results of optokinetic nystagmus of normal crabs. In group B, b, optokinetic nystagmus was observed more frequently in left lateral position than in right lateral position. On the contrary, in group B, a, optokinetic nystagmus was observed more frequently in the right lateral position than in the left lateral position. In other words, optokinetic nystagmus directed to the same side as the inclination of the crab

TABLE 1 *Number of optokinetic nystagmus beats per 60 seconds in various positions in normal crabs (groups B-a, and B-b)*

No. of Crab	Position of body: Horizontal	Right side	Left side	Direct. of Opt. Nyst.
1	13	13	6	→
2	12	12	5	→
3	16	22	8	→
4	22	25	10	→
5	11	13	3	→
6	10	13	2	→
7	13	10	3	→
8	11	10	2	→
Mean	13.5±3.9	14.4±5.6	4.9±2.9	
9	7	2	14	←
10	8	0	13	←
11	13	7	15	←
12	16	5	26	←
13	19	13	10	←
14	12	0	8	←
15	10	1	4	←
16	17	4	15	←
Mean	12.8±4.3	4.0±4.4	13.1±6.4	

TABLE 2 *Number of optokinetic nystagmus beats per 60 seconds in various positions in normal crabs (groups A-a and A-b)*

No. of Crab	Position of body: Horizontal	Forward	Backward	Direct. of Opt. Nyst.
17	12	4	0	→
18	18	23	13	→
19	9	8	2	→
20	8	17	0	→
21	9	15	8	→
22	11	12	3	→
23	21	23	6	→
24	4	1	8	→
Mean	14.0±6.1	15.0±7.0	5.0±4.5	
25	16	21	5	←
26	12	10	1	←
27	19	21	10	←
28	8	11	2	←
29	11	9	8	←
30	16	18	5	←
31	9	11	3	←
32	15	13	3	←
Mean	13.3±4.1	14.3±4.9	4.6±3.0	

TABLE 3. *Number of optokinetic nystagmus beats per 60 seconds in various positions in bilateral statocystectomyzed crabs*

No. of Crab	Position of body					Direct. of Opt. Nyst.
	Horizontal	Forward	Backward	Right side	Left side	
22	13	8	14			←
24	2	2	1			←
25	1	1	3			→
15	2			2	0	←
18	2			0	0	→
17	3	3	5			→
28	2	3	4			←
3	3			1	4	→
4	3			2	2	←
30	1	0	0			←
27	3	3	3			→
40	3			1	1	←
41	1			1	1	→
Mean	2.8	2.9	4.3	1.2	1.3	

was not frequently observed, while optokinetic nystagmus directed to the opposite side from the inclination of the crab was frequently observed as well as in horizontal position.

In both groups A, a, and A, b, optokinetic nystagmus was not frequently observed in the backward position, but optokinetic nystagmus was frequently observed in the forward position.

2. *Results of crabs of which statocysts were removed*

Table 3 shows the results of optokinetic nystagmus of crabs of which statocysts were removed. In general, optokinetic nystagmus was less frequently observed in bilateral statocystectomized crabs. A remarkable difference in appearance of optokinetic nystagmus according to the position was not observed.

DISCUSSION

In invertebrates like crabs, special organs called statocysts, concerned with the maintenance of equilibrium, appear. Their general arrangement is that of a vesicle lined internally by ciliated epithelial cells and containing a calcareous concretion. Kreidl showed in cray fish that the function of the statocysts is connected with the position of the otoliths and with the equilibrium by substituting iron fillings for the calcareous otolith. In 1913, Kühn reported on the equilibrium function of the river crawfish, i.e. when the crawfish is inclined to one side, the eyes are deviated to the opposite side, and the claw on the same side as the inclination of the body and

TABLE 1 *Number of optokinetic nystagmus beats per 60 seconds in various positions in normal crabs (groups B a and B b)*

No of Crab	Position of body: Horizontal	Right side	Left side	Direct. of Opt. Nyst.
1	13	13	6	→
2	12	12	5	→
3	16	22	8	→
4	22	25	10	→
5	11	13	3	→
6	10	13	2	→
7	13	10	3	→
8	11	10	2	→
Mean	13.5±3.9	14.4±5.6	4.9±2.9	
9	7	2	14	←
10	8	0	13	←
11	13	7	15	←
12	16	5	26	←
13	19	13	10	←
14	12	0	8	←
15	10	1	4	←
16	17	4	15	←
Mean	12.8±4.3	4.0±4.4	13.1±6.4	

TABLE 2 *Number of optokinetic nystagmus beats per 60 seconds in various positions in normal crabs (groups A a and A b)*

No of Crab	Position of body: Horizontal	Forward	Backward	Direct. of Opt. Nyst.
17	12	4	0	→
18	18	23	13	→
19	9	8	2	→
20	8	17	0	→
21	9	15	8	→
22	11	12	3	→
23	21	23	0	→
24	24	21	8	→
Mean	14.0±6.1	15.0±7.0	5.0±4.5	
25	16	21	5	←
26	12	10	1	←
27	19	21	10	←
28	8	11	2	←
29	11	9	8	←
30	16	18	5	←
31	9	11	3	←
32	15	13	3	←
Mean	13.3±4.1	14.3±4.9	4.6±3.0	

TABLE 3. *Number of optokinetic nystagmus beats per 60 seconds in various positions in bilateral statocystectomized crabs*

No. of Crab	Position of body					Direct. of Opt. Nyst.
	Horizontal	Forward	Backward	Right side	Left side	
33	13	8	14			←
34	2	2	1			←
23	1	1	3			→
35	2			2	0	←
36	2			0	0	→
37	2	3	5			→
38	2	3	4			←
3	2			1	4	→
4	2			2	2	←
[illegible]	1	0	0			←
27	3	3	3			→
40	3			1	1	←
41	1			1	1	→
Mean	2.8	2.9	4.3	1.2	1.3	

was not frequently observed, while optokinetic nystagmus directed to the opposite side from the inclination of the crab was frequently observed as well as in horizontal position.

In both groups A, a, and A, b, optokinetic nystagmus was not frequently observed in the backward position, but optokinetic nystagmus was frequently observed in the forward position.

2. Results of crabs of which statocysts were removed

Table 3 shows the results of optokinetic nystagmus of crabs of which statocysts were removed. In general, optokinetic nystagmus was less frequently observed in bilateral statocystectomized crabs. A remarkable difference in appearance of optokinetic nystagmus according to the position was not observed.

DISCUSSION

In invertebrates like crabs, special organs called statocysts, concerned with the maintenance of equilibrium, appear. Their general arrangement is that of a vesicle lined internally by ciliated epithelial cells and containing a calcareous concretion. Kreidl showed in cray-fish that the function of the statocysts is connected with the position of the otoliths and with the equilibrium by substituting iron fillings for the calcareous otolith. In 1913, Kühn reported on the equilibrium function of the river crawfish, i.e. when the crawfish is inclined to one side, the eyes are deviated to the opposite side, and the claw on the same side as the inclination of the body and

TABLE 1 *Number of optokinetic nystagmus beats per 60 seconds in various positions in normal crabs (groups B a and B b)*

No of Crab	Position of body: Horizontal	Right side	Left side	Direct. of Opt. Nyst.
1	13	13	6	→
2	12	12	5	→
3	16	22	8	→
4	22	25	10	→
5	11	13	3	→
6	10	13	2	→
7	13	10	3	→
8	11	10	2	→
Mean	13.5±3 9	14.4±5.6	4.9±2.9	
9	7	2	14	←
10	8	0	13	←
11	15	7	15	←
12	16	5	26	←
13	19	13	10	←
14	12	0	8	←
15	10	1	4	←
16	17	4	15	←
Mean	12.8±4.3	4 0±4.4	13.1±6.4	

TABLE 2 *Number of optokinetic nystagmus beats per 60 seconds in various positions in normal crabs (groups A a and A b)*

No of Crab	Position of body: Horizontal	Forward	Backward	Direct of Opt. Nyst.
17	12	4	0	→
18	18	23	13	→
19	9	8	2	→
20	8	17	0	→
21	9	15	8	→
22	11	12	3	→
23	21	23	6	→
24	24	21	8	→
Mean	14 0±6.1	15.0±7 0	5.0±4.5	
25	16	21	5	←
26	12	10	1	←
27	19	21	10	
28	8	11	2	←
29	11	9	8	←
30	16	18	5	←
31	9	11	3	←
32	15	13	3	←
Mean	13.3±4 1	14.3±4.0	4 6±3 0	

TABLE 3. *Number of optokinetic nystagmus beats per 60 seconds in various positions in bilateral statocystectomyzed crabs*

No. of Crab	Position of body					Direct. of Opt. Nyst.
	Horizontal	Forward	Backward	Right side	Left side	
33	13	8	14			←
34	2	2	1			←
25	1	1	3			→
35	2			2	0	←
36	2			0	0	→
37	3	3	5			→
38	2	3	4			←
3	3			1	4	→
4	2			2	2	←
30	1	0	0			←
27	3	2	3			→
40	3			1	1	←
41	1			1	1	→
Mean	2.8	2.9	4.3	1.2	1.3	

was not frequently observed, while optokinetic nystagmus directed to the opposite side from the inclination of the crab was frequently observed as well as in horizontal position.

In both groups A, a, and A, b, optokinetic nystagmus was not frequently observed in the backward position, but optokinetic nystagmus was frequently observed in the forward position

4. Results of crabs of which statocysts were removed

Table 3 shows the results of optokinetic nystagmus of crabs of which statocysts were removed. In general, optokinetic nystagmus was less frequently observed in bilateral statocystectomized crabs. A remarkable difference in appearance of optokinetic nystagmus according to the position was not observed.

DISCUSSION

In invertebrates like crabs, special organs called statocysts, concerned with the maintenance of equilibrium, appear. Their general arrangement is that of a vesicle lined internally by ciliated epithelial cells and containing a calcareous concretion. Kreidl showed in cray-fish that the function of the statocysts is connected with the position of the otoliths and with the equilibrium by substituting iron fillings for the calcareous otolith. In 1913, Kühn reported on the equilibrium function of the river crawfish, i.e. when the crawfish is inclined to one side, the eyes are deviated to the opposite side, and the claw on the same side as the inclination of the body and

TABLE 1 *Number of optokinetic nystagmus beats per 60 seconds in various positions in normal crabs (groups B a and B b)*

No. of Crab	Position of body: Horizontal	Right side	Left side	Direct. of Opt. Nyst.
1	13	13	6	→
2	12	12	5	→
3	16	22	8	→
4	22	25	10	→
5	11	13	3	→
6	10	13	2	→
7	13	10	3	→
8	11	10	2	→
Mean	13.5 ± 3.9	14.4 ± 5.6	4.9 ± 2.9	
9	7	4	14	←
10	8	0	13	←
11	13	7	15	←
12	16	5	26	←
13	19	13	10	←
14	12	0	8	←
15	10	1	4	←
16	17	4	16	←
Mean	12.8 ± 4.3	4.0 ± 4.1	13.1 ± 6.4	

TABLE 2 *Number of optokinetic nystagmus beats per 60 seconds in various positions in normal crabs (groups A a and A b)*

No. of Crab	Position of body: Horizontal	Forward	Backward	Direct. of Opt. Nyst.
17	12	4	0	→
18	18	23	13	→
19	9	8	2	→
20	8	17	0	→
21	9	15	8	→
22	11	12	3	→
23	21	23	6	→
24	24	21	8	→
Mean	14.0 ± 6.1	1[illegible].0 ± 7.0	5.0 ± 4.5	
25	16	21	5	←
26	12	10	1	←
27	19	21	10	←
28	8	11	2	←
29	11	9	8	←
30	16	18	5	←
31	9	11	3	←
32	15	13	3	←
Mean	13.3 ± 4.1	14.3 ± 4.9	4.6 ± 3.0	

suggest an alternate conclusion. There are enzymatic activity differences in the mallei and incudes of patients with otosclerosis, two elevated, two lowered, and two unchanged with respect to activities in ossicles from normal individuals in addition to the low alkaline phosphatase activity reported by Maurer. While in this investigation no alkaline phosphatase activity was found in the extract, it may ha e been present in the residue as Maurer s findings were based on determinations made on whole bone, not in extracts. In any case, these are cellular differences. The possibility of a fibrillar difference as concluded by Maurer may be a valid one and could be related to the cellular differences noted. The results of these investigations lend further support to the assumption that otosclerosis develops on the basis of a generalized mesenchymopathy which manifests itself in certain biochemical differences in the supporting tissues (Soifer *et al.*, 196_ Arslan & Ricci, 1960 Ricci, 1962)

ACKNOWLEDGMENT

Special acknowledgment and thanks to J H T Rambo M.D New York City for his efforts f r contributing the heads of mallei and incudes obtained from fenestration of the lateral semicircular canal in otosclerotic patients.

We wish to express our sincere appreciation to Miss Karn Weaver f r her assistance in preparing this manuscript.

W also wish to thank the Department of Pathology Good Samaritan Hospital, Dayton, Ohio, especially Drs. J B. McMillan and L. H. van der Hoe en for their co-operation in obtaining control materials.

ZUSAMMENFASSUNG

Untersucht wurden perall gewonnen Hammerköpfe und Ambosse von Patienten mit klinisch diagnostizierter Otosklerose als Kontrollen dienten Gehörknöchelchen von Patienten, die klinisch fr i von Otosklerose waren und autoptisch keinerlei Anzeichen on Leber- oder Nierenkrankh iten aufwiesen. Die Gehörknöchelchen wurden unter flüssigem Stickstoff zerrieben und mit 0 15 M Kaliumphosphat-Puffer e trahiert. Die Extrakte wurde für Gesamt Eiweiss und für erschied ne Enzym-Aktivit ten u gewertet. Unterschiede in der biochemischen Zusammensetzung der Hammerköpf und Ambosse von Patienten mit und ohne klinische Otosklerose wurden gefunden, während sich k inerlei Verschiedenheiten zwischen Hammerköpfen und Ambossen on Normalen anderer wits zu gten Die Gesamt Eiw issmenge, w lche von Hammerköpfen oder Ambossen on Otoskleroti kern e trahiert wurde, war um 50% grösser ls die der Normalen. Verschiedenheiten zwischen beiden Gruppen von Gehörknöchelchen zeigten sich auch im Gehalt an Laktat Malat und Glucose-6-Phosphat Dehydrogenase Aldolase Aspartat-Amino-Tra sferase sowie saurer und alkalischer Phosphatase. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen könnten unter Umständen dafür sprechen, dass bei Otosklerose eine gen ralisierte Stoffwechselstörung besteht, die durch gewisse biochemische Ver nderungen in den Stützgew ben gekennzeichnet ist.

no overlapping There were only small variations in the amounts of protein extracted from ossicles taken from patients with otosclerosis.

The increase in LDH activity parallels that of the protein but not to the same extent. This increase is 25% as compared to 50% for protein. The activity of AAT is also increased in ossicles from otosclerotic individuals. This indicates that the LDH and AAT activities increase along with the increase in protein concentration in the extract

Acid phosphatase activity in the extract was decreased 50% in otosclerotics as compared with normals. A decrease was also found in G-6-P activity These results indicate that the activities of these two enzymes decrease in spite of an increase in the protein concentration

Aldolase and MDH activities show no differences between normals and otosclerotics, indicating that activities of these enzymes do not parallel an increase in the protein concentration of the extract.

If the enzymatic activities are expressed in micrograms per milligram of protein in the extract, results differ from those obtained by calculation on micromoles per milliliter of extract. There is no difference between the values for LDH activity in otosclerotics and normals. The activities of all the other enzymes determined show a decrease in otosclerotics. This does not however contradict the observations made above as these results are obviously due to the inherent difference in the amount of protein present in the ossicles of the two groups, otosclerotic and normal

The values for total protein and for enzymatic activity from patients with otosclerosis are essentially the same for both malleus and incus. This similarity is also found in normal individuals. Since the malleus and incus are not generally considered to be involved in otosclerosis, these similarities indicate the presence of a generalized metabolic disorder

One important fact should be kept in mind, however in comparing and interpreting results obtained in otosclerotics and non-otosclerotics There are at present no clinical tests available which permit the recognition of otosclerosis without stapedial ankylosis Therefore, undetected otosclerosis in the "non-otosclerotic group could influence the results obtained

Results showing an increase in total nitrogen content and a decrease in alkaline phosphatase activity in malleus, incus, and stapes tissues from patients with otosclerosis lead Maurer to the conclusion that the elevated total nitrogen is due to an increase in the collagen fibrils of the bone of these individuals The collagen fibrils of bone are resistant to extraction by the concentration of the phosphate buffer used Therefore it can be assumed that only salt soluble protein was removed by Maurer most of which is cellular in origin Given the existence of an increase in the amount of extractable protein in tissues from otosclerotics as shown by this investigation, one would expect the increase of total nitrogen However the very small amount of protein extracted from the bone would not have been detected in the total micro-Kjeldahl nitrogen determination used by Maurer Therefore the results in this paper extend Maurer's findings and

suggest an alternate conclusion. There are enzymatic activity differences in the mallei and incudes of patients with otosclerosis, two elevated, two lowered, and two unchanged with respect to activities in ossicles from normal individuals in addition to the low alkaline phosphatase activity reported by Maurer While in this investigation no alkaline phosphatase activity was found in the extract, it may have been present in the residue as Maurer's findings were based on determinations made on whole bone, not in extracts. In any case, these are cellular differences. The possibility of a fibrillar difference as concluded by Maurer may be a valid one and could be related to the cellular differences noted. The results of these investigations lend further support to the assumption that otosclerosis develops on the basis of a generalized mesenchymopathy which manifests itself in certain biochemical differences in the supporting tissues (Soifer et al 1965 Arslan & Ricci, 1960 Ricci, 1962)

ACKNOWLEDGMENT

Special acknowledgment and thanks to J H. T Rambo, M.D New York City for his efforts for contributing the heads of mallei and incudes obtained from fenestration of the lateral semicircular canal in otosclerotic patients.

We wish to xpress our sincere ppreciation to Miss Kaarn Weaver for her assistance in preparing this manuscript.

W also wish to thank the Department of Pathology Good Samaritan Hospital, Dayton, Ohio, especially Drs. J B McMillan and I H. van der Hoeven for their co-operation in obtaining control materials.

ZUSAMMENFASSUNG

Untersucht wurden perati gewonnene Hammerköpfe und Ambosse von Patienten mit klinisch diagnostizierter Otosklerose als Kontrollen dienten Gehörknöchelchen von Patienten, die klinisch frei von Otosklerose waren und autoptisch keinerlei Anzeichen von Leber oder Nierenkrankheiten aufwiesen. Die Gehörknöchelchen wurden unter flüssigem Stickstoff zerrieben und mit 0 15 M Kaliumphosphat-Puffer extrahiert. Die Extrakt wurden für Gesamt Eiweiss und für verschiedene Enzym-Aktivitaten ausgewertet. Unterschiede in der biochemischen Zusammensetzung der Hammerköpf und Ambosse von Patienten mit und ohne klinische Otosklerose wurden gefunde während sich keinerlei Verschiedenheiten zwischen Hammerköpfen d Ambossen on Normalen anderseits zeigten Die Gesamt Eiweissmenge, welche von Hammerköpfen oder Ambossen on Otosklerotikern trahiert wurde, war um 50% grösser als die der Normalen. Verschiedenheiten zwischen beiden Gruppen von Gehö knöchelch n zeigten sich auch im Gehalt an Laktat Malat und Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase, Aldolase Aspartat-Amino-Transferase sowie saurer und alkalischer Phosphatase. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen könnten unter Umständen dafür sprechen, dass bei Otosklerose ein generalisierte Stoffwechselstörung besteht, die durch gewisse biochemische Veranderungen in den Stutzgeweben gekennzeichnet ist.

no overlapping. There were only small variations in the amounts of protein extracted from ossicles taken from patients with otosclerosis.

The increase in LDH activity *parallels* that of the protein but not to the same extent. This increase is 25% as compared to 50% for protein. The activity of AAT is also increased in ossicles from otosclerotic individuals. This indicates that the LDH and AAT activities increase along with the increase in protein concentration in the extract.

Acid phosphatase activity in the extract was decreased 50% in otosclerotics as compared with normals. A decrease was also found in G-6-P activity. These results indicate that the activities of these two enzymes decrease in spite of an increase in the protein concentration.

Aldolase and MDH activities show no differences between normals and otosclerotics, indicating that activities of these enzymes do not parallel an increase in the protein concentration of the extract.

If the enzymatic activities are expressed in micrograms per milligram of protein in the extract, results differ from those obtained by calculation on micromoles per milliliter of extract. There is no difference between the values for LDH activity in otosclerotics and normals. The activities of all the other enzymes determined show a decrease in otosclerotics. This does not, however, contradict the observations made above as these results are obviously due to the inherent difference in the amount of protein present in the ossicles of the two groups, otosclerotic and normal.

The values for total protein and for enzymatic activity from patients with otosclerosis are essentially the same for both malleus and incus. This similarity is also found in normal individuals. Since the malleus and incus are not generally considered to be involved in otosclerosis, these similarities indicate the presence of a generalized metabolic disorder.

One important fact should be kept in mind, however, in comparing and interpreting results obtained in otosclerotics and non-otosclerotics. There are at present no clinical tests available which permit the recognition of otosclerosis without stapedial ankylosis. Therefore, undetected otosclerosis in the "non-otosclerotic" group could influence the results obtained.

Results showing an increase in total nitrogen content and a decrease in alkaline phosphatase activity in malleus, incus, and stapes tissues from patients with otosclerosis lead Maurer to the conclusion that the elevated total nitrogen is due to an increase in the collagen fibrils of the bone of these individuals. The collagen fibrils of bone are resistant to extraction by the concentration of the phosphate buffer used. Therefore it can be assumed that only salt soluble protein was removed by Maurer, most of which is cellular in origin. Given the existence of an increase in the amount of extractable protein in tissues from otosclerotics as shown by this investigation, one would expect the increase of total nitrogen. However, the very small amount of protein extracted from the bone would not have been detected in the total micro-Kjeldahl nitrogen determination used by Maurer. Therefore, the results in this paper extend Maurer's findings and

cluded that there is a difference between the two ears in the ease with which verbal material is perceived, order effects do occur and can accentuate left-right differences in dichotic listening. Kimura's (1961 *b*) demonstration of a relation between lateral asymmetry in dichotic listening and speech lateralization employed a free recall procedure. Consequently her data confound perceptual effects with order effects. One might ask, therefore, whether cerebral dominance is related to the perceptual asymmetry or to the order effect.

Three lines of evidence converge to suggest that the perceptual asymmetry is, in fact, related to cerebral dominance. First of all there is a high correlation (.49) between right-ear dominance in the free recall situation and in the ordered recall situation (Zurif 1966) Second, recent evidence would indicate that there is a relation between handedness and cerebral dominance (Milner Branch & Rasmussen, 1964) and those studies which have employed large numbers of left handers have found that they are more likely to identify more material from the left ear both with free recall (Bryden, 1966 *b* Satz *et al* 1965 Zurif 1966) and ordered recall (Bryden, 1965 Zurif 1966) Third, some factor must lead to the tendency to report the material from the right ear first, and it seems more parsimonious to attribute this to the same perceptual effect that leads to the overall right-ear superiority (Bryden 1963)

ZUSAMMENFASSUNG

In dichotischen Horprufungen wird erbale Reizung des rechten Ohres genauerer identifiziert als ntsp echende Reizung des linken Ohres. Dieses Ergebnis wurde unterschiedlicher perzepti er Leistungsfahigkeit de zwei Hemisphären und vorgezogener Reih nfolge in Identifizi rung des Reizmaterials zugeschrieben Vier erschiedene Modelle für dieses Ergebnis werden besprochen. Ein dichotische Hörprufung wird beschrieben, in welcher sich di mit dem echten Ohr überlegene Identifizierung sow hl fur das zu rst als uch fur das zweiten erkannte Reizmaterial ergab Unter Einbeziehung dieses Ergebnisses und uch anderer einschlägiger Lit raturfalle scheint die Schlussfolgerung berechtigt, dass die genauere Identifizi rung mit dem rechten Oh in dichotischen Hörprüfungen einem Wahrnehmungsfaktor zuzuschreiben sei.

REFERENCES

BARTZ, W H SATZ, P nd FENNELL, EILEEN, 1967 Grouping strat gies in dichotic listening The effects of instructions, rate, and ear asymmetry *J Exp. Psychol 74* 132.

BARTZ, W H., SA Z, P FENNELL, EILEEN, and LALL J R., 1967 *b* Meaningfulness and laterality in dichotic listening. *J Exp Psy hol 73* 204

BORKOWSKI, J G SPREEN, O nd STUTZ, J Z., 1965 Ear preference and abstractness in dichotic listening. *Psychon. Sci* 3, 547

BROADBENT, D E., and GREGORY MARGARET 1964 Accuracy f recognition for speech presented to the right and left ears. *Quart. J Exp. Psychol 16* 359

by using a forced-choice response procedure, and also obtained evidence for a right-ear superiority Murphy (1966) found shorter reaction times to a word presented to the right ear than to one presented simultaneously to the left ear Finally a number of studies have shown a right-ear superiority using an ordered recall procedure in which the subject reports the left ear first on half the trials and the right ear first on half the trials (Bartz *et al* 1967 *a* Borkowski Spreen & Stutz, 1965 Bryden, 1963, 1965 Satz *et al* 1965 Zurif 1966) Inglis & Ankus (1965) however failed to obtain any consistent lateral asymmetry in an ordered recall experiment. Even with this one exception the data would indicate that the order-effect model (Fig 1 *a*) is completely untenable

To distinguish between the other models, it is necessary to examine lateral differences for the immediate channel and for the storage channel separately Here the data are more equivocal The data presented earlier in this paper would indicate that there is at least as large a difference between ears on the immediate channel as on the storage channel Similarly Borkowski *et al* (1965) found a right-ear superiority of 7% on the immediate recall channel and one of 6% on the storage channel In contrast, Satz *et al* (1965) report a 4% difference on the immediate channel and one of 11% on the delayed channel

The differential storage model (Fig 1 *b*) predicts a larger right-ear superiority on the storage channel than on the immediate channel This model fits the Satz *et al* (1965) data, but not the data from the other studies. The perceptual model (Fig 1 c) predicts a right-ear superiority on both the immediate and storage channels It clearly fits the data of the present study and those of Borkowski *et al* (1965) but not those of Satz *et al* (1965)

Rather than postulating that one model applies to some experiments while another model applies to other experiments, it is more parsimonious to invoke a single model The one model which will fit all the data is the perceptual threshold model (Fig 1 *d*) With this model a right-ear superiority will not appear on the immediate recall channel until the task is made sufficiently difficult to produce some errors on that channel The task used by Borkowski *et al* (1965) (3 pairs of phonetically balanced words from a large sample) is more difficult than that used by Satz *et al* (1965) (4 pairs of numbers) The data presented in the present paper also show a tendency for right-ear superiority to increase with task difficulty

In conclusion, it would seem that there is no evidence to support Inglis (1965) contention that laterality effects in dichotic listening are due to order-effects Furthermore the hypothesis that laterality effects represent hemisphere differences in storage processes must also be rejected Lateral asymmetry in dichotic listening must, it seems, be attributed to perceptual differences, as Kimura (1961 *a* 1961 *b* 1962, 1963 *a*) has argued

One final point deserves mention While the present review has con

cluded that there is a difference between the two ears in the ease with which verbal material is perceived, order effects do occur and can accentuate left-right differences in dichotic listening. Kimura's (1961 *b*) demonstration of a relation between lateral asymmetry in dichotic listening and speech lateralization employed a free-recall procedure. Consequently her data confound perceptual effects with order effects. One might ask, therefore, whether cerebral dominance is related to the perceptual asymmetry or to the order effect.

Three lines of evidence converge to suggest that the perceptual asymmetry is, in fact, related to cerebral dominance. First of all, there is a high correlation (.49) between right-ear dominance in the free recall situation and in the ordered recall situation (Zurif 1966). Second, recent evidence would indicate that there is a relation between handedness and cerebral dominance (Milner, Branch & Rasmussen, 1964) and those studies which have employed large numbers of left handers have found that they are more likely to identify more material from the left ear both with free recall (Bryden, 1966 *b*, Satz *et al.* 1965, Zurif 1966) and ordered recall (Bryden, 1965, Zurif, 1966). Third, some factor must lead to the tendency to report the material from the right ear first, and it seems more parsimonious to attribute this to the same perceptual effect that leads to the overall right-ear superiority (Bryden, 1963).

ZUSAMMENFASSUNG

In dichotischen Hörprufungen wird verbale Reizung des echten Ohres genauerer identifiziert als entsprechende Reizung des link Ohres. Dieses Ergebnis wurde unterschiedlicher perzeptiver Le stungsfähigkeit der zwei Hemisphären und vorgezogener Reihenfolge in Identifizierung des R izmaterials zugeschri ben. Vier verschieden Modelle für dieses Ergebnis werden besprochen. Ein dichotische Hörprufung wird beschrieben, in welcher ich die mit dem rechten Ohr überlegene Identifizierung sowohl fü das zuerst als auch fur das zweitens erkannte Reizmaterial ergab. U ter Einbeziehung dieses Ergebnisses und auch anderer einschlägiger Literaturfälle sch nt die Schlussfolgerung berechtigt, dass die genauere Identifizierung mit dem rechten Ohr in dichotischen Hörprufungen einem Wahrnehmungsfakto zuzuschreiben sei.

REFERENCES

BARTZ, W. H., SATZ, P. and FENNELL, EILEEN, 1967 *a*. Grouping strategies in dichotic listening: The effects f instructions, rate, and ar asymmetry. *J. Exp. Psychol.*, 74, 132.

BARTZ, W. H., SATZ, P., FENNELL, EILEEN, and LALLY, J. R., 1967 *b*. Meaningful ess and laterality in dichotic listening. *J. Exp. Psychol.* 73, 204.

BORKOWSKI, J. G., SPREEN, O. and STUTZ, J. Z., 1965. Ear preference and abstractness in dichotic listening. *Psychon. Sci.* 3, 547.

BROADBENT, D. E., and GREGORY, MARGARET 1964. Accuracy f recogniti for speech presented to the right and left ears. *Quart. J. Exp. Psychol.*, 16, 359.

BRYDEN M. P 1962 Order of report in dichotic listening Canad. J Psychol 16, 291
— 1963: Ear preference in auditory perception. J Exp. Psychol 65 103.
— 1964: The manipulation of strategies of report in dichotic listening Canad J Psychol 18 126
— 1965 Tachistoscopic recognition, handedness, and cerebral domin nce Neuropsychologia 3 1
— 1966 a: Short term memory for unbalanced dichotic lists. Psychon. Sci 6, 379.
— 1966 b Results of testing at the 1965 Canadian National Exhibition. I Dichotic Listening Unpublished manuscript Univ of Wate loo.
DIRKS, D 1964: Perception of dichotic and monaural ve bal material and cerebral dominance in speech Acta Otolaryng (Stockh) 58 73
INGLIS, J., 1965 Dichotic listening and cerebral dominance. Acta Otolaryng (Stockh.) 60 231
— 1966 Some sources of variation in dichotic liste ing performance. Paper presented as part of symposium on Dichotic Listening Implicati ns for Short term Memory and Cerebral Dominance Midwestern Psychological Association, Chicag
INGLIS, J and ANKUS, MARY N 1965 Effects of age on short term storage and serial rote learning Brit J Psychol 56 183.
KIMURA, DOREEN 1961 a: Some effects of temporal lobe damage on auditory perception. Canad. J Psychol 15 156
— 1961 b Cerebral dominance and the perc ption of v ba stimuli Canad J Psychol 15 166
— 1962 Perceptual and memory functions of the left temporal lobe– a reply to Dr Inglis Canad. J Psychol 16 18
— 1963 a A note on cerebral dominance in hearing Acta Otolaryng (Stockh.) 56, 617
— 1963 b Speech lateralization in young children as determined by an auditory test. J Comp Phys1 l Psychol 56 899
— 1964 Left right differences in the perc ption of m lodies Quart J Exp. Psy hol 16 355
MILNER, BRENDA, BRANCH, C., and RASMUSSEN, T 1964 Observ tions n cerebral dominance. In de Reuck, A. V S & O'Connor M (Ed) Ciba Foundation Symposium on Disord rs / Language London, Churchill, pp. 200 f
MURPHY A 1966: Cerebral dominanc nd auditory perception. Paper presented at Eastern Psych logical A sociation meeting. New York.
SATZ, P ACHENBACH, K., PATTISHALL, E., and FE NELL, EILEEN, 1965: Order of report, ear asymmetry nd handedness in dichoti listeni g Co tex 1 377
SHANKWEILER, D 1966 Effects of temporal l be damage in perception of dichotically presented melodies. J Comp Physl l Psych l 62 115
SHANKWEILER, D and STUDDERT KENNEDY M 1966 Lateral difference in percepti n of di hotically presented ynthetic c nson nt vow l syll bles nd st dy stat vowels P per presented t Acoustical Soci ty of America meeting, Bost n.
TAYLOR, L. B 1962: Percepti n of digits presented t right and left ars in children with reading difficulties Paper presented at Canadian Psychological Associati n meeting, Hamilt n, Ont
WITELSON SANDRA, 1962 Perception of a ditory timuli in children with l arning problems. U publi hed M.Sc (Appl.) project McGill Uni
ZURIF E. B., 1966 Unpublished manuscript, Uni of W terloo.

Dep. f Psych logy University of Wate loo
Wat rloo Ontar o Canada

Received O t be 25 1966

Acta

OTO LARYNGOLOGICA

APPENDIX TO VOL. 63, FASC. 2–3
"COLLEGIUM OTO-RHINO-LARYNGOLOGICUM AMICITIAE SACRUM"

TABLE RONDE

LA CELLULE SENSORIELLE DE L ORGANE DE CORTI

ACTA OTO LARYNGOLOGICA NARVAVÄGEN 16 STOCKHOLM NO

Almqvist & Wiksells
BOKTRYCKERI AKTIEBOLAG
UPPSALA 1967

TABLE RONDE

LA CELLULE SENSORIELLE DE L ORGANE DE CORTI

Ses modifications histologiques ultra-structurales et electro-physiologiques lors de son atteinte par différents agents — sa protection

Modérateur MICHEL PORTMANN *Bordeaux*
Participants HANS ENGSTRÖM, *Göteborg*
H SPOENDLIN, *Zürich*
JACQUES DARROUZET *Bordeaux*
JEAN MARIE ARAN, *Bordeaux*

INTRODUCTION

MICHEL PORTMANN (*Modérateur*)

La surdité de perception par atteinte dégénérati e des cellules ciliées de l organe de Corti reste, à l heure actuelle, l un des problèmes les plus diffi ciles à résoudre pour l otologie moderne. Malgré les espoirs thérapeutiques de ces dernieres années, il faut avouer que nous sommes, la plupart du temps, désarmés devant ces surdités, si nombreuses dans nos consultations, inexorablement fixées ou évolutives malgré les traitements médicaux, si diffi- ciles à pppareiller et, par ailleurs, malheureusement inopérables. La solution thérapeutique ne pourra donc venir que d'une meilleure connaissance de la morphologie ultra structurale de ces éléments ciliés à l état normal, de leur le métabolique, de leur fonctionnement dans la succession des phénomènes uditifs, de leur perturbation pathologique et d une étude systématique des moyens de protection chimique ou physique qui pourraient, a priori, être op- poses à leur dégénérescence

C'est donc dans une perspective qui voulait être à long terme clinique et thérapeutique, qu avec le Président Mounier Kuhn, nous avons proposé à la discussion, d la part des Membres du Collegium, ce sujet essentiellement scientifique

Depuis que Corti a décrit en 1851 l'appareil sensoriel qui porte son nom, il a fallu de nombreuses années pour connaitre aussi parfaitement que pos- sible l morphologie de la cellule ciliée Les progrès réalisés par le micro- scope ptique ont permis une description parfaite de la cellule et de l orga- nisation de l ensemble de ses éléments le long de la membrane basilaire En eff t, Helmholtz, dès 1863, publie une description grossièrement identi- que au schéma actuel Plus tard, Retzius fait une étude très précise de la cytoarchitectonie de l ensemble des cellules que les travaux récents ne font que confirmer

Il n est donc pas question de décri e ici la morphologie au microscope optique si bien connue de n us tous. Disons que la silhouette de l organe

Attaché de Recherche à l'I. N. S. E. R. M.

de Corti était établie avant le début de ce siècle et qu'elle ne s'est précisée que dans les détails topographiques et cytologiques ainsi qu'en ce qui concerne les relations de la cellule sensorielle avec les autres structures et, notamment, avec le système nerveux.

A ce dernier point de vue, nous nous permettrons de rappeler l'importance de la découverte du système nerveux efférent cochléaire étudié dans sa portion centrale par Rasmussen et que nous avions personnellement travaillé en collaboration avec le Professeur Weber publiant dès 1951 nos premières recherches en ce domaine. La cellule sensorielle est innervée par deux sortes de fibres les unes afférentes et les autres efférentes, schéma que le microscope électronique a entièrement confirmé depuis lors. L'histochimie, dont les premiers travaux sur ce point remontent à 1956 (Schuknecht et Churchill) confirme leur action cholinesthérasique Ce fait est très important car il fait rentrer la cellule de Corti dans le schéma physiologique général, permettant le fonctionnement contrôlé dit de « feed back » qui préside à toutes les réactions des circuits nerveux, même les plus élaborés.

Si les mécanismes hydrodynamiques de la stimulation sont maintenant bien connus, si la forme des événements électriques cochléaires et nerveux est relativement précise, du moins pour des stimulations acoustiques simples, le fonctionnement intime de la cellule ciliée elle-même reste obscur malgré que, depuis ces vingt dernières années, se multiplient les méthodes de recherche et les travaux les concernant.

Sur le plan morphologique les dissections fines ou avec colorations, permettent une étude topographique parfaite. Les recherches avec techniques de coloration spéciales précisent certains systèmes. Le contraste de phase apporte une grande facilité dans l'étude des cils des différentes cellules et des fibres nerveuses. Le microscope électronique enfin visualise les structures intimes de la cellule.

Sur le plan physiologique l'étude électro-physiologique avec macro- puis micro-électrode a permis de mettre au point un schéma électrique relativement simple dont les éléments de base sont les suivants, déjà proposés par von Békésy puis par Davis. Une source d'énergie au niveau de la stria vascularis, confirmée par les travaux histochimiques (Vosteen et Spoendlin) permet à l'endolymphe d'être l'objet du courant de base + (« D C. potential) une zone au niveau de la Cortilymphe nettement négative les rampes périlymphatiques étant plus ou moins égales à zéro, zone prise comme référence

Sur le plan chimique (j'englobe dans ce terme de multiples techniques histochimie, micro-analyses des liquides labyrinthiques, étude avec substances marquées, électrophorèse etc) l'histochimie et l'étude des échanges établis, principalement de l'oxygène, et de leur répercussion électro-physiologique et auditive constituent un ensemble assez cohérent, mais trop riche dans le détail pour être traité en profondeur au cours de cette Table Ronde

Il fallait donc choisir quelques aspects paraissant plus caractéristiques. On peut en effet analyser les résultats expérimentaux

— au point de vue microscopique (optique, contraste de phase ultra structure)

— au point de vue électro-physiologique

Ces recherches peuvent concerner la cellule normale (il s'agit en général de celle de l'animal) ou les cellules pathologiques par affection naturelle (rat albinos par exemple) ou par affection provoquée expérimentalement (trauma acoustique, intoxication par oto-toxique, suppression d'oxyg ne)

Enfin, il parait intéressant de rechercher les substances qui pourraient à pri ri déterminer la protection des éléments cellulaires sensoriels contre les dégénérescences pathologiques ainsi obtenues.

C'est pour provoquer entre les Membres du Collegium, une discussion sur ces problèmes que nous avons eu l'idée de cette Table Ronde.

Nous ne pourions mieux faire que de pressentir *le Professeur Engström* afin qu'il nous apporte le fruit du travail considérable que lui et ses collaborateurs ont réalisé dans ce domaine, et le *Docteur Spoendlin* collaborateur du Professeur Rüedi dont les travaux font déjà autorité.

J'ai, par ailleurs, demandé à mes collaborateurs de nous donner quelques précisions sur leurs recherches toujours en cours dans mon Laboratoire

— le *Docteur Darrouzet* oto-histologiste, qui a d'ailleurs commencé la microscopie électronique et l'étude au contraste de phase à Göteborg sous la direction du Professeur Engström

— *Monsieur Aran* oto-électrophysiologiste licencié ès-Sciences, ingénieur en Electronique qui a travaillé plusieurs mois l'électrophysiologie auditive sous la direction de Merle Lawrence à Ann Arbor

The Morphology of the Normal Sensory Cells

H. Engström

Our knowledge of the normal structure of the organ of Corti has advanced rapidly during the past fifteen years. *The main reason for this is the devel*opment of new techniques of investigation Microdissection, phase contrast and lectron microscopy ha e to a great extent replaced earlier methods where decalcification and staining were used. Parallel to this increasing information about structural details, modern neurophysiological techniques and audiological methods have considerably enriched our knowledge of the function f cochlear sensory cells and nerve fibers.

Today it i assumed that cochlear sensory cells act as transducers for sound energy into electrical potentials. At the upper level of the *organ of* Corti, presumably in the hair cells, sound wa es are transformed into currents, which are true electrical representations of the waves introduced into the ear The full significance of these cochlear microphonics" is not as yet known, but it is an intriguing problem to find out the morphological

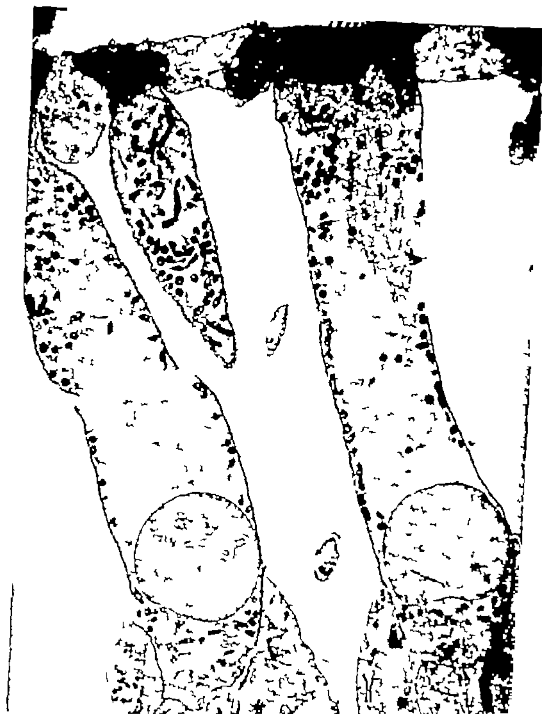


FIG 2 Low power mi rograph of some outer hair cell from the org n f Corti f a squirrel m nk v This f gure i m nt to how the general rrangement of the hair cells. Magnif 3000

Both types of cells are situated in a complicated system of supporting cells which form an important and functionally integrated part of the organ of Corti. Some of these cells are true supporting cells, but we have the right to assume from their structural organization that they also are of importance for the nutrition of the hair cells.

Both inner and outer hair cells have many features in common. They have an upper surface provided with many stereocilia and a single modified

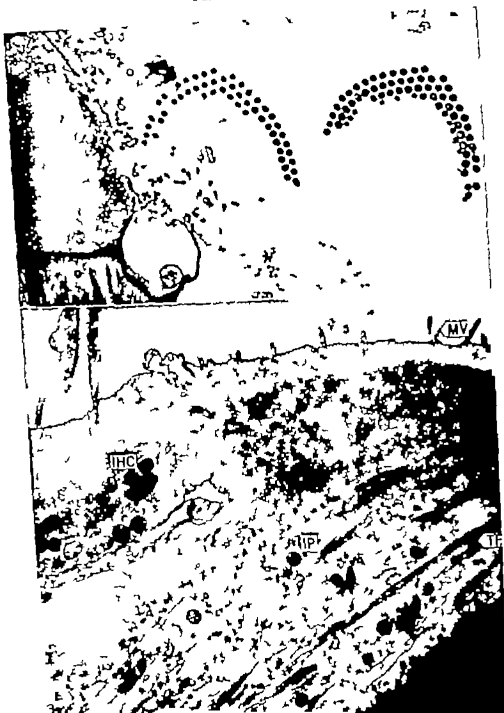


FIG. 3. A Hairs on out hair cell of guinea pig cochlea sectioned parallel to the cuticula surface. The hairs on three hai cells re seen. The cell t the left is sectioned through the cuticle the other t slightly bov the surface. 6750.
B Section through the pper part of inner hair cell (IHC) ad an inner pillar (IP) The hair cell has sensory hairs, the pillar cell mikrovilli (MV) I the head portion of the pillars tonofibril (Tf) pass through reinforcement substance 14,400.

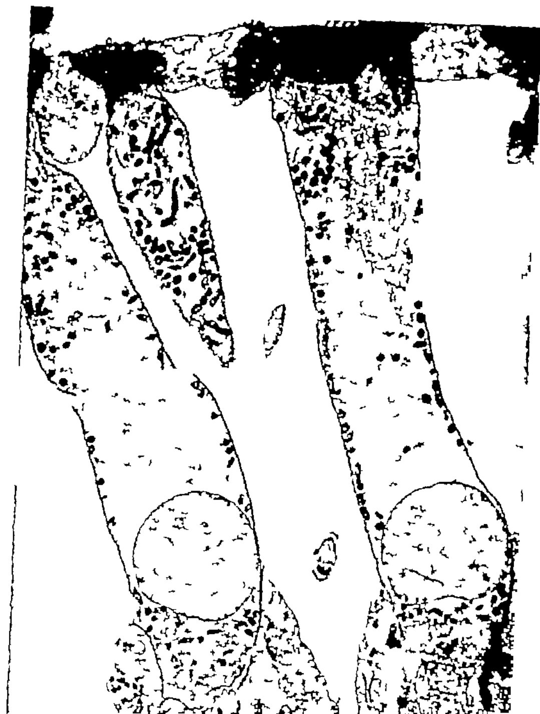


Fig 2 Low power mi rograph of som out r hai cell from the orga of Corti f squirrel m key Thi fig re i m nt to how the ge ral arrangeme t of the hair cells. Magnif 6000

Both types of cells are situated in a complicated system of supporting cells which form an important and functionally integrated part of the organ of Corti Some of these cells are true supporting cells, but we have the right to assume from their structural organization that they also are of im portance for the nutrition of the hair cells.

Both inner and outer hair cells have many features in common. They have an upper surface provided with many stereocilia and a single modified



Fig. 2. A. Hairs on outer hair cells of guinea pig cochlea sectioned parallel to the cuticular surface. The hairs on three hair cells are seen. The cell to the left is sectioned through the cuticle, the other two slightly above the surface. 6750.
B. Section through the upper part of an inner hair cell (IHC) and an inner pillar (IP). The hair cell has sensory hairs, the pillar cell microvilli (MV). In the head portion of the pillars tonofibrils (TF) pass through reinforcement substance. 14,400.



Fig 2. Low powe mi rograph of some ut hair cell from the organ of Corti f squirrel m nk y This figure i m nt to show the g ral arrang ment of the hair cells. M g if × 000

Both types of cells are situated in a complicated system of supporting cells which form an important and functionally integrated part of the organ of Corti Some of these cells are true supporting cells, but we have the right to assume from their structural organization that they also are of im portance for the nutrition of the hair cells.

Both inner and outer hair cells have many features in common They have an upper surface provided with many stereocilia and a single modified



Act Otolaryng (Stockh.)

kinocilium also called a basal body The stereocilia of the inner hair cell are fewer longer and thicker than those of the outer hair cells. The hair closest to the basal body are the longest the rest gradually taper to almost no length at all The W form generally recognized on the outer hair cells is in reality only an illusion. Serial sectioning of many ears has clearly shown that the hair bearing surface shows a resemblance to that of vestibular epithelial cells, although a large number of hairs are only vestigial scarcely protruding from the cuticular surface (Fig 4)

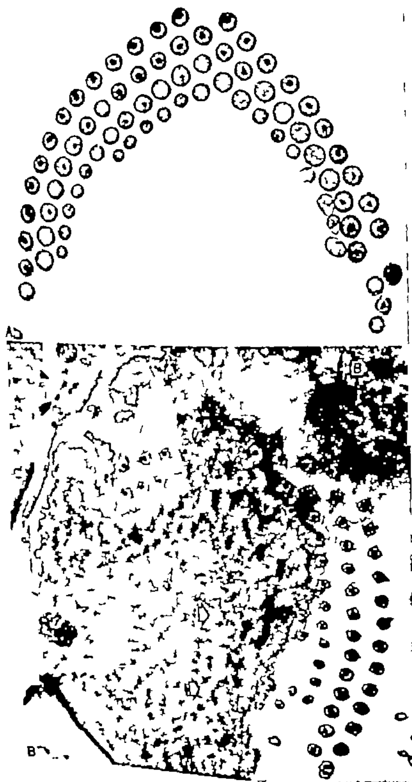
The region below the cuticle is very rich in cytoplasmic organelles (Figs. 3 5) in both inner and outer hair cells Particularly so is the region below the basal body and in this region we find indications of early cellular damage from antibiotics, from noise and also structural changes in old age.

In the infracuticular region of outer hair cells, and sometimes further down in the cells there is found a system of rounded lamellar bodies, also called Hensen bodies These can be recognized in our Figs. 1 6 They vary in form and size in different species. In the guinea pig they are often rounded, in the squirrel monkey they form rather flat conglomerates of discontinuous membranes In the pores of these membranes we find particles of the glycogen type The central cytoplasmic core of the supranuclear portion of the outer hair cell is rich in glycogen (Fig 6) A similar system of discontinuous membranes is found along the vertical sides of the hair cells In the squirrel monkey they form a single layer in the guinea pig these membranes form a multilayered system with a large surface and they are presumably of great functional significance In the infranuclear region the membranes are much less developed and they are not present at the afferent nerve endings At the efferent endings they are replaced by the triple layered subsynaptic cisternae (Fig 11)

In the inner hair cells there are no Hensen bodies, but the Golgi complexes, which are supposed to form the Hensen bodies, are well developed (Fig 7) The nucleus of both inner and outer hair cells is round or sligtly ovoid (Fig 1) and shows structural modifications under different forms of damage The region below the nucleus is rich in mitochondria in both inner and outer hair cells. The presence of these mitochondria indicate high enzymatic activity As we now know a large part of energy release and storage is intermediated by the mitochondria The presence of large numbers of mitochondria in

Fig 4 A and B re both secti ns through the hairs of uter hai cells of a guinea pig cochle A i sectio ed abo e the cuticula urface nd it can be see that the central core of the hairs i thi k in th outermost row of hairs. Th core lso re hes highe up in th h i proper

In B the secti n ha been mad through the cti ula plat and the figu shows s well o basal body (B) a the roots or basal portion f many stereocili (H) Observe that the micrograph clea ly shows the e i tence of hairs (or root) large area (Arrows) A x 23,500, B 24 900



Act Otolaryng (Stockh.)

kinocilium, also called a basal body The stereocilia of the inner hair cells are fewer longer and thicker than those of the outer hair cells. The hairs closest to the basal body are the longest, the rest gradually taper to almost no length at all The W form generally recognized on the outer hair cells is in reality only an illusion. Serial sectioning of many ears has clearly shown that the hair bearing surface shows a resemblance to that of vestibular epithelial cells, although a large number of hairs are only vestigial, scarcely protruding from the cuticular surface (Fig 4)

The region below the cuticle is very rich in cytoplasmic organelles (Figs. 3, 5) in both inner and outer hair cells Particularly so is the region below the basal body and in this region we find indications of early cellular damage from antibiotics, from noise and also structural changes in old age.

In the infracuticular region of outer hair cells, and sometimes further down in the cells there is found a system of rounded lamellar bodies, also called Hensen bodies These can be recognized in our Figs. 1 6 They vary in form and size in different species. In the guinea pig they are often rounded, in the squirrel monkey they form rather flat conglomerates of discontinuous membranes. In the pores of these membranes we find particles of the glycogen type. The central cytoplasmic core of the supranuclear portion of the outer hair cell is rich in glycogen (Fig 6) A similar system of discontinuous membranes is found along the vertical sides of the hair cells In the squirrel monkey they form a single layer in the guinea pig these membranes form a multilayered system with a large surface and they are presumably of great functional significance In the infranuclear region the membranes are much less developed and they are not present at the afferent nerve endings. At the efferent endings they are replaced by the triple layered subsynaptic cisternae (Fig 11)

In the inner hair cells there are no Hensen bodies, but the Golgi complexes, which are supposed to form the Hensen bodies, are well developed (Fig 7) The nucleus of both inner and outer hair cells is round or sligtly ovoid (Fig 1) and shows structural modifications under different forms of damage The region below the nucleus is rich in mitochondria in both inner and outer hair cells The presence of these mitochondria indicate high enzymatic activity As we now know a large part of energy release and storage is intermediated by the mitochondria. The presence of large numbers of mitochondria in

FIG. 4 A nd B re both sections thro gh the hairs of ot r hair cells f guin a pig cochl a A I secti ned ab the cuticular surfac and it can be seen that th central core f th hairs i thick r in the otermost row of hairs. The core also rea he higher up in th hair proper

In B the section ha been made thro gh th cuticul r plat nd the figure shows a w ll one basal body (B) the roots basal portions of many tereocilia (H) Observe that the micrograph l rly show the xi t c of hairs (or root) r a large area (Arrows) A 23,500, B 24,000



Fig. 6. Cross sectioned outer hai cell t the level of the lamellated bodies (HB) 18,700.

of the hair cells. Of great importance in this relation is the high glycogen cont nt of these cells. There is a long discussion going on about the dif ferent possibilities of glycolysis in the cells.

The basal end of both inner and outer hair cells form synaptic contacts with afferent and efferent nerve endings. As these areas show a certain



Fig 5 Ho t l sect on through som ut r hai ll (OHC) a d their rro ndi g supporti g ell (SC) The t n fib ll f th se cell are rs d t nct 12,000

1) the infracuticular region (Figs. 1 2 and 7)
2) along the vertical sides of the outer hair cells (Fig 2)
3) in the infranuclear region (Figs. 8, 9)

indicates that these regions are of special importance in the energy turnover



Fig. 6. Cross sectioned outer hair cell at the lev l f the lamellated bodies (HB) 10,700.

of the hair cells. Of great importance in this relation is the high glycogen content of these cells. There is a long discussion going on about the dif ferent possibilities of glycolysis in the cells.

The basal nd of both inner and outer hair cells form synaptic contacts with afferent and efferent nerve endings. As these areas show a certain



Fıo 9 Infranu lear porti n f n out hair cell (OHC) with part of the nu leu seen (Nu) Squirrel m nk y
Below th hai cell some fferent (NE1) and n larg ff rent (NE2) nerve endi g The contact area betwe n the hair cell nd the Deit rs cell (DC) i seen t the right of the cell 17,100

impressive and form by far the largest volume of all nerve endings Towards the upper part of the cochlea the efferent endings gradually decrease in volume commencing at the third row of outer hair cells, then including



Fig. 10. Base of an outer hair (OHC) cell of guinea pig cochlea with afferent (NE1) and efferent (NE2) ndings. The hai cell is provided with ynaptic bars t both afferent ndings. 32,500.

the second row also, while all the way to the top of the cochlea the first row of outer hair cells has a generous efferent nerve supply The afferent ndings are almost of the same size throughout the cochlea.

The large v lume and number of the efferent endings was found by lectron microscopy (Engström) and has been verified by other investigators. Its full significance is still obscure but it is generally believed that it forms a feed back system of importance for inhibition and for contrast ffects. In this relation it is of extreme interest to elucidate the neural inter relation f the cochlear sensory cells. We have often been asked as to whether there xists morphological evidence for lateral inhibition. This also n ol e the probl m a to whether efferents reach nearby cells in the organ of Corti without leaving the rgan itself Such a system has not, however y t been found.



Fig. 9 Infranuclear portion of an outer hair cell (OHC) with part of the nucleus seen (Nu) Squirrel monkey

Below the hair cell some afferent (NE1) and one large efferent (NE2) nerve ending. The contact area between the hair cell and the Deiters cell (DC) is seen to the right of the cell. × 17,300.

impressive and form by far the largest volume of all nerve endings. Towards the upper part of the cochlea the efferent endings gradually decrease in volume commencing at the third row of outer hair cells, then including



at the synaptic re of lso in some nstances A 62,000, B 42,000. fferent nerv ending. Similar bodies or bars may be found supporting cells This makes there functio ery problematic.

Le Modérateur J demanderai à Engström de reprendre la parole pour nous décrire les troubles pathologiques. Les Membres du panel ont choisi spécial ment l étude des désordres provoqués par les oto-toxiques.



Fig. 11 A Three ff rent nding (NE2) below the base of n out r h ir (OHC) cell of a squirrel m nke

Observ the mult l v red ubsynaptic cistern (Arrow) seen t higher magnification in B *In the l tter figure the ff rent nding (NE2) i bord red by its m mbrane the* comes the yn pti pace (Arrow) bordered t the right by the pl sma membra f th out r hair c ll (OHC) At a sm ll distance from th pla ma membran the subsynaptic cistern can be seen A 27 000, B 83,000 C S m cros secti ned pironeurones from a squirrel m nkey Obser the l f lding of the Deit rs cell around the nerve fibers nd also the neurotubuli of th f bers. 34 000

Fig. 12. A I ner hair cell with ynapti body ba (Sy B) insid the dark ynaptic area squirrel m nkey *Observe lso the in ginati n (Arrow) which i ft seen at* the nerve endings. It may be a prestag t the ynaptic bar B. *Two* ynapti bodi s


A
B



Fig 2. Exten ive damag in the organ f Corti f a gui e pig, which h d recei ed injecti n of kanamycin (300 mg/kg 14) Typical coll pse figures e pecially I the second row (2) The first row (1) is compl tely de troyed a re lso some cells in th third row consid rabl damag to i ner hair cells. × 1500

noise recording and data processing All exposures have been made according to previously planned schedules. A full report of this very large material is in preparation

The exposures have been of many different kinds and with sound pressure levels, frequencies and survival times carefully planned and recorded The following types of exposures have been used

1) Exposures to pure tones of different frequencies
2) Exposures to white noise

Fig 3. A B and C are micrograph f th rg n f Corti from sq irrel mo key (/$_T$-1 c il from the base) howing the arvi g f rm of degen rati s seen i e damaged regi There re sev ral cell dam ged, most in the first row but n C e en one or two third row cell are missi g The im l had be posed t helicopt r noise f r tw ho rs du ing fi con ecuti day nd killed ne we k ft r th la t exposure A 50 B nd C 1500





Fig. 2 Extensive damag in the organ of Corti f a guinea pig, which had recei ed injecti n of kanamycin (300 mg kg 14) Typical coll pse figures specially in the second row (2) The first row (1) is compl t ly destroyed a are lso some cell in th third row considerabl damage t I n r h ir cells. 1500

noise recording and data processing All exposures have been made accord ing to previously planned schedules A full report of this very large material is in preparation

The exposures have been of many different kinds and with sound pressure levels, frequencies and survival times carefully planned and recorded. The following types of exposures have been used

1) Exposures to pure tones of different frequencies
2) Exposures to white noise

Fig 3. A B and C are microg ph f th rg n f Corti from a squirrel m nke (/ -1 coil from the base) howing th rying f rm of deg n rati see In ne damaged regi n Th re se ral cell damaged, m t in the first row b t in C ev n one o two third row cell re missi g The nimal had bee posed t helicopt n ise for tw hours du ing fi co secuti days and killed ne we k fte the l t exposure \ 750, B nd C 1500

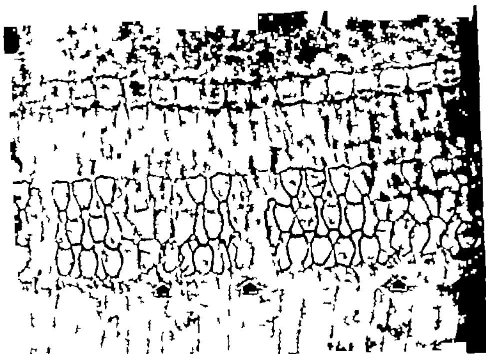


Fig. 4. Orga f Cort from "normal" rabbit. The micrograph show periodical or eddie-like damage (Arrows) which can be seen fter int nse oise xposures. This nimal as supposed to be normal and ther i no inf rmation of the reason for damage. It hances the importance of testing f animals before n experiment i started. This animal should ha had severe cochlear dysf nction. 72x.

Discussion In different kinds of damage inflicted on the inner ear of experimental animals we have shown that the vulnerability for ototoxic antibiotics and for noise is highest at the base of the cochlea in the first row of outer hair cells. With increasing damage the lesion propagates radially and then longitudinally Recent experiments using the same techniques carried out by Winther have shown that the same principle can be recognized in the guinea pig cochlea after X-ray irradiation. The damage *starts in all these cases with a cellular disintegration, swellings of the cell* nucleus, pyknosis and finally nuclear and complete cellular destruction. The damage appears to start at cells which are provided with very large efferent nerve endings. At certain stages the cochleograms have a close resemblance t a map of cells with large efferent boutons. The reason for the cellular damag is not yet known but evidence indicates a damage to enzymatic activities within the cells, their nerve endings and their supporting cells. The amazing resistance to damage of inner hair cells at the base of the cochlea in animal and man is regularly observed. The cellular damage is followed by corresponding damage to the intricate neural supply of the sensory cells.

In several xperiments we have injected a minimal quantity of ototoxic antibiotics in the middle ear and Lindeman has proven that an almost total

3) Exposures to impact noise
   A Gunshot noise
   B. T.N T blasts in a special chamber
4) Exposures to helicopter noise (HUP Piasecki)
5) Exposures to jet engine noise at the airfield (with afterburners) (Types of plane F 11 and F 109)

For the best possible mode of exposure we have in our last group of 70 monkeys built special harnesses of plastic in which the animals have been positioned to give as exact and reproducible results as possible. Extensive equipment for the continuous control of sound has been placed at our disposal This includes equipment of data processing for the complicated forms of noise.

The results can shortly be described as follows

There are several different forms of damage depending upon the type of noise and upon the sound pressure level and duration of the exposure.
1 Following very high sound pressure caused by explosions, a mechanical destruction was found in the drum membrane, as well as a dislocation of the middle ear ossicular chain with haemorrhages and rupture of different structures in the inner ear In some instances the damage by the blast included damage to other organs than the ear
2 Following exposure to gunshot noise (Springfield No 1 or a starting pistol) extensive damage was observed at the basal end of the cochlea. At this region a total loss of all sensory cells was noted over a small distance the distance increasing with an increasing exposure. When we follow the organ of Corti in an apical direction the damage becomes less and less prominent First, all the three rows of outer hair cells may be damaged over some distance, then follows a region of less damage involving only the first row of outer hair cells or it may also involve the second row Then there may appear a region of extensive damage followed by a region of less damage This causes severe damage to the basal end while damage beyond this region follows an eddie like distribution (cf Fig 4) A similar form of degeneration has been observed by Bredberg in man
3 With pure tones of high intensities the damage found depends on the frequency the duration and also the survival time In principle a certain system of spatial distribution related to frequency may be recognized with damage being most pronounced in the first row of outer hair cells followed by those in the second row and finally seen in the cells of the third row

Human material In our group Bredberg has devoted several years to a study of the human cochlea in hard of hearing people (and in normal hearing people also) The same principles as described above for animals may to some extent be recognized in his material also A few of his micrographs were presented but will be published elsewhere The general principles can be found in papers by Bredberg and by Bredberg and collaborators.


N
N
H
H

degeneration of cochlear sensory cells may be found after a few days. These studies have been mainly aimed at the vestibular sensory areas and he has shown that the type I cells are more vulnerable, as earlier known, and described by Spoendlin at this Symposium As the type I cells are the almost *only cells in the striolar* region of the macula utriculi and macula sacculi and *as these* type I cells are also very vulnerable we find there the most extensive and early damage again in a very richly innervated and highly differentiated cellgroup

REFERENCES

A ri h supply of references can be found in the foll wing two book

Engström, H Ades, H W and Andersson A (1966): Structural Pattern of the Organ of Corti Almqvist & Wiksell, Stockholm

Spoendlin, H (1966) The Organization of th Cochlea Recept r *Advance in Oto-Rhino-Laryng logy* Vol 13 S Karger Basel

Le Modérateur Merci Docteur Engström de cette magnifique description Docteur Spoendlin avez vous quelques commentaires à faire?

Acute Streptomycin Intoxication of the Labyrinth

H Spoendlin

With the aim to get further information on the mechanism of the ototoxicity of streptomycin we produced acute streptomycin intoxications by injecting the drug into the bulla of cats The acute experiment is expected to provide clearer answers about the primary point of attack of streptomycin in the inner ear structures than does the chronic intoxication where it is impossible to distinguish between primary and secondary changes (Caussé 1949 Rüedi *et al* 1951 Hawkins & Lurie 1952 Wersall & Hawkins, 1962 Duvall & Wersäll 1963)

A massive and acute intoxication of the labyrinth cannot be obtained by intramuscular or subcutaneous injections because the animals do not tolerate greater amounts of streptomycin by this way *The possibility to*

Fig. 1 *a–d* (t p t bott m) Phase c tr t pict res f macul r sen ry epithel um t vari u st g of strept my in damag (*a*) 24 ho rs ft 0.5 g trept m n in b ll The nucl i f type I haircell (N) re l red up (*b*) 36 h urs ft r 0.5 g strept mycin in bulla. The nu l i of type I haircell (N) ppe ery p k otl Th t pe II haircells look n rm l ( ) 1 week fter 0.5 g trept my i l bulla O ly cond ced rest f type I haircell (*HI*) are f u d s bl k masses (*d*) 1 m th aft 0.5 g strep. my in in bulla. Type I haircell ha e compl t ly disappe red d onl t pe II hairc ll (*HII*) are present.


N
N
H
H



FIG 2 Ma ular sen ry cell 48 h urs fte a si gle injecti n f strept my I i t the bulla Type I ha rc ll (*H I*) h w ry marked hanges f the nucl r hromatin, nd the ytoplasm f th sens ry ll cleared up as compared with the oth r cell The mitoch ndri ro u h ng d Th type II haircell (*H II*) looks n rmal with the excep- tion of n Inc sed number f da k bod es in the pic l part f the ll

produce a specific streptomycin intoxication of the inner car by the ad ministration of the drug in the middle car has frequently been questioned

A series of experiments has been performed to elucidate this question (Spoendlin, 1966) A typical vestibular syndrome follows the injection of streptomycin in the bulla of one side Six to ten hours after the injection



Fig. 3. Detail of type I haircell f macula 48 hours after ingl streptomycl injection int the bulla. The condensatio of nclea chromati t dense clumps (*CH*) is ery evident, whereas the rest f the nucleus (N) ppears almost mpty The nuclear membrane is till intact. The cytoplasm of the sensory cell (C) is ery light and contains almost no ribosomes, which ormally are present in larg am unts. At X chromatin-like mass corresponds t aggl tinated ribosomes expelled chromatin from the nucleus

there appears violent nystagmus to the opposite side and a marked imbalance with t ndency to fall to the homolateral side. This syndrome is equally produced whether streptomycin is used in a concentrated or in a physiological isosmolar solution. Hypertonic solutions of saccharose or mannitol were unable to create vestibular disturbances. This seems to exclude an unspecific osmotic action of streptomycin through the round window membrane. Only after the injection of a saturated solution of



Fig. 2. Macula sensory cells 48 hours after a single injection of streptomycin into the bulla. Type I haircell (*H I*) shows very marked changes of the nuclear chromatin, and the cytoplasm of the sensory cell is cleared up as compared with the other cells. The mitochondria are unchanged. The type II haircell (*H II*) looks normal with the exception of an increased number of dark bodies in the apical part of the cell.

produce a specific streptomycin intoxication of the inner ear by the administration of the drug in the middle ear has frequently been questioned.

A series of experiments has been performed to elucidate this question (Spoendlin, 1966). A typical vestibular syndrome follows the injection of streptomycin in the bulla of one side. Six to ten hours after the injection

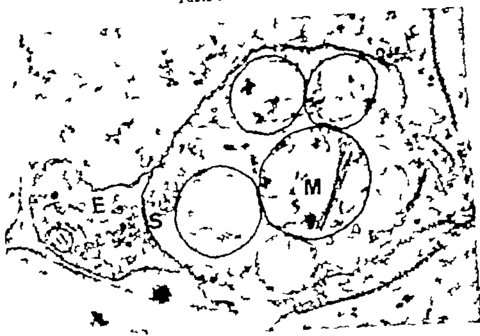


Fig. 7. I pt of complet degeneration of the sensory cells after massi streptomycin intoxication the ner fibers re st ll present nd synaptic egion betwe fferent and afferent fibers ca still be see ( ). The large mitochondria (M) in the afferent nerve f bers show sometimes mild changes in form of dark inclusions, which probably are induced by the desi tegration f the ssociated sensory cell.

cells are an increased number f dark inclusions, probably lysosomes with myelin-figures, in the apical cytopla m (Fig. 4). One month later the type I haircells have completely disappeared, leaving a sensory epithelium with exclusively type II haircell (Fig. 1). The large nerve fibers which are normally associated with type I haircells are, however still present. Occasionally some last remnants of the degenerated haircells can be found within clublike enlargements of such nerve fibers. It looks as if the sensory cells, originally urrounded by the nerve chalice, are entirely dis sol ed within the surrounding nerve chalice (Fig. 6).

Identical pictures are obtained after ch onic parenteral streptomycin in t xic tion, where in pite of c mplete disappearance of type I haircells all n rv fibers including synapses between eff rent and afferent fibers are still present (Fig. 7). The resistance of type II haircells, however is only relati e. After more dramatic intoxications by direct introduction of trept mycin into the labyrinth, type II haircells as well as the upporting cells are also ffected. But in pite f a complete desintegration of the sensory epithelium the ners fibers and nding remain intact (Spoendlin, 1966).

Fr m those bservations we conclude that the sensory cells, especially of type I, are pecifically sen itiv to streptomycin intoxication, whereas the nerve f bers and endings present a high resistance against it. The two



FIG. 6 One month after a single injection of streptomycin into the bulla all type I hair cells have disappeared from the sensory epithelium. The associated large nerve fibers, however are still present and their terminal enlargements, one of which is represented in this illustration (Y) contains frequently the last remnants of the desintegrated type I haircells in form of amorphous osmiophil material (X) which seems to be dissolved within the nerve fibers. As in normal nerve-chalices a great number of sometimes swollen mitochondria (M) is present.

One week after a single injection of streptomycin in the bulla only entirely degenerated rests of the type I cells remain among the normal looking type II cells (Figs. 1 and 5) The only striking features of type II



Fig. 2 Corps lamellaire. Grossissement d'origine 27 000. Grossissement final 81 000.

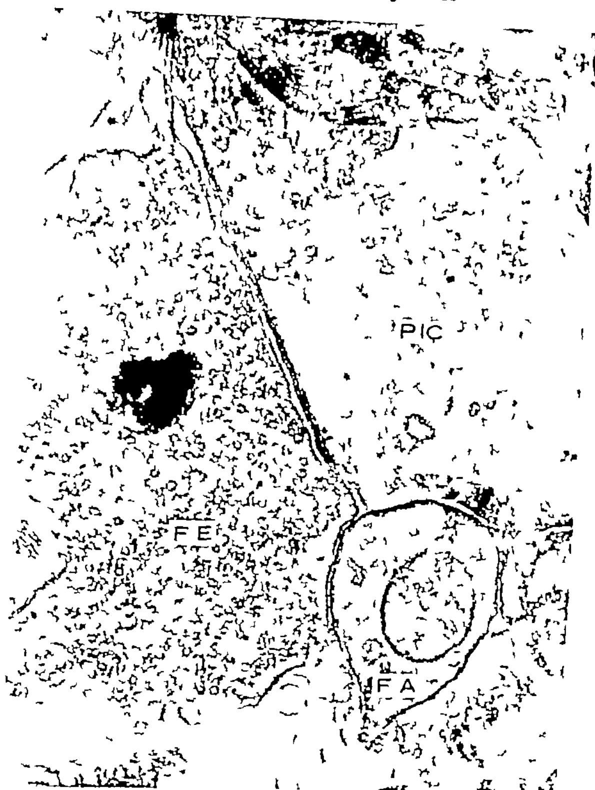


FIG. 1 Pôle i férieu cell I xt rn (*PIC*) On remarqu f b ffére t *FE*) avec un ynapse à triple membra e une fibre afférent (*FA*) a ec u napse à d ubl membran Grossisseme t d' rigine 41 000 Grossissem t f nal 123 000



Fig. 1

quelques exemples de modifications électro-physiologiques observées au cours de traitements oto-destructifs, dans notre Laboratoire principalement, celui des antibiotiques et aussi ceux de l'anoxie et des sons intenses.

En ce qui concerne l action des antibiotiques, nous avons mené de pair deux types d'expériences qui se rejoignent au moment du sacrifice du cobaye

Dans un premier type d'expériences les potentiels cochléaires étaient mesurés, au fil des jours, avant pendant et après traitement chez les mêmes cobayes éveillés.

La techni que en est, très brièvement, la suivante un certain nombre de cobayes sont équipés, par les soins du Docteur Le Bert, d une électrode à demeure sur la fenêtre ronde de la cochlée gauche Cette électrode et deux autres, indifférente et masse sont reliées à un plot cimenté sur le crâne comme le montre cett vue (fig. 1)

Il suffit alors, après cicatrisati n, d enficher une prise mâle dans ce plot pour connecter les électrodes à une chaîne de mesures et, ainsi, tester l audition du cobaye

Les animaux sont testés, tous les un ou deux jours pendant le traitement, pui à de inter lles plu longs après celui-ci.

On me ure alors

— au voltmètre à lampes, le potentiel microphonique réponse à un son pur et,

de Corti et du ganglion spiral et sur le diagramme qui en résume les données

— Dans le *groupe T* nous n avons vu aucune lésion dégénérative nette de l organe de Corti

— Dans le *groupe K* tous les animaux sans exception, présentent une dégénérescence des cellules ciliées externes de l organe de Corti du premier tour et de la moitié basale du deuxième, les cellules internes paraissant intactes Il peut y avoir des variations individuelles, mais ce schéma est grossièrement exact Le déficit cellulaire du ganglion spiral paraît beaucoup plus minime

— Dans le *groupe TK* les lésions sont pratiquement les mêmes que dans le Groupe K le traumatisme préalable n ayant rien ajouté

— Dans le *groupe KT* le bilan apparaît sensiblement plus lourd – la dégénérescence intéresse aussi bien les cellules sensorielles internes que les externes, et les lésions dépassent largement le 2ème tour de spire Chez l un des animaux il y a une destruction quasi totale des cellules sensorielles cochléaires Or ce sont les animaux du Groupe KT qui se sont trouvés dans des conditions expérimentales comparables à celles de notre observation clinique

Nous croyons donc pouvoir conclure que le traitement antibiotique préalable peut sensibiliser l organe de Corti à une agression qui, isolément ne provoquerait pas de dégats sensibles.

Le Modérateur Ainsi donc, il semble bien que le bruit détruise les éléments de Corti mais ne fragilise pas ceux qui restent sains alors que l ototoxique rend la cochlée sensible vis-à vis du traumatisme sonore ultérieur Ceci est très important car il autorise le médecin du travail à écarter d un atelier bruyant lors de la visite otologique d embauche tout sujet même normal ayant reçu auparavant des doses importantes de toxique

Après la morphologie et la cytochimie, il paraît intéressant d avoir sur le problème le point de vue d un *électro-physiologiste*

M Aran pouvez vous décrire quelques expériences et donner quelques uns des résultats que vous avez enregistrés sur ce problème?

Contrôles électro-physiologiques du fonctionnement de l organe de Corti après intoxication et après action de quelques autres agents

J M Aran

Le temps dont nous disposons ne permet malheureusement pas de rappeler les différents résultats concernant l électrophysiologie de la cochlée obtenus au cours de ces dernières années Aussi ne rapporterai je que



Fig. 1

quelques exemples de modificati ns électro-physiologiques observées au cours de traitements oto-destructifs, dans notre Laboratoire principale ment, celui des antibiotiques et aussi ceux de l anoxie et des sons intenses.

En ce qui concerne l action des antibiotiques, nous avons mené de pair deux types d expériences qui se rejoignent au moment du sacrifice du cobaye.

Dans un premier type d'expériences les potentiels cochléaires étaient mesurés, au fil des jours, avant, pendant et après traitement, chez les mêmes cobayes éveillés.

La technique en est, très brièvement la sui ante un certain nombre de cobayes sont équipés, par les soin du Docteur Le Bert, d une électrode à demeure ur la fenêtre ronde de la cochlée gauche Cette électrode et deux autres, indifférente et masse sont reliées à un plot cimenté sur le crâne, comme le montre cette ue (fig. 1)

Il suffit al rs, après cicatrisation, d enficher une prise mâle dans ce plot pour connecter les électrodes à une chaîne de mesures et, ainsi, tester l audition du cobaye

Les animaux sont testés, tou les un ou deux jours pendant le traitement, pui à des intervalle plus longs après celui-ci.

On mesure alors

— u voltmètre à lampes, le potentiel microphonique réponse à un son pur et,

de Corti et du ganglion spiral et sur le diagramme qui en résume les données.

— Dans le *groupe T* nous n avons vu aucune lésion dégénérative nette de l organe de Corti

— Dans le *groupe K* tous les animaux, sans exception, présentent une dégénérescence des cellules ciliées externes de l organe de Corti du premier tour et de la moitié basale du deuxième, les cellules internes paraissant intactes Il peut y avoir des variations individuelles, mais ce schéma est grossièrement exact Le déficit cellulaire du ganglion spiral parait beaucoup plus minime

— Dans le *groupe TK* les lésions sont pratiquement les mêmes que dans le Groupe K le traumatisme préalable n ayant rien ajouté

— Dans le *groupe KT* le bilan apparait sensiblement plus lourd – la dégénérescence intéresse aussi bien les cellules sensorielles internes que les externes, et les lésions dépassent largement le 2ème tour de spire. Chez l un des animaux il y a une destruction quasi totale des cellules sensorielles cochléaires Or ce sont les animaux du Groupe KT qui se sont trouvés dans des conditions expérimentales comparables à celles de notre observation clinique

Nous croyons donc pouvoir conclure que le traitement antibiotique préalable peut sensibiliser l organe de Corti à une agression qui, isolément ne provoquerait pas de dégats sensibles.

Le Modérateur Ainsi donc, il semble bien que le bruit détruise les éléments de Corti mais ne fragilise pas ceux qui restent sains alors que l ototoxique rend la cochlée sensible vis à vis du traumatisme sonore ultérieur Ceci est tres important car il autorise le médecin du travail à écarter d un atelier bruyant lors de la visite otologique d embauche tout sujet même normal ayant reçu auparavant des doses importantes de toxique

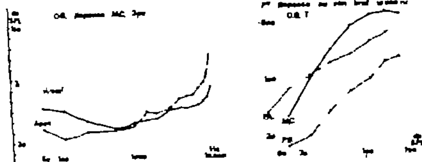
Après la morphologie et la cytochimie, il parait intéressant d avoir sur le problème le point de vue d un *électro-physiologiste*

M Aran pouvez vous décrire quelques expériences et donner quelques uns des résultats que vous avez enregistrés sur ce problème?

Contrôles électro-physiologiques du fonctionnement de l'organe de Corti après intoxication et après action de quelques autres agents

J M Aran

Le temps dont nous disposons ne permet malheureusement pas de rappeler les différents résultats concernant l électrophysiologie de la cochlée obtenus au cours de ces dernières années. Aussi ne rapporterai je que



F 3.

quotidiennes, intra-musculaires, de doses de Kanamycine calculées sur la base de 400 mg/kg, ceci pendant 10 jours. Une telle dose permet d obtenir des pertes certaines mais pas forcément absolues si le traitement se prolonge au-delà de 1o jours, l expérience montre que l on obtient une surdité totale c est-à-dire qu aucun potentiel n est alors décelable

Voici les résultats concernant 8 cobayes équipés d une électrode à demeure sur la fen tre ronde et soumis à ce traitement Sur cette vue (fig. 4) sont représentées, en fonction des jours (les deux lignes verticales délimitant les 10 jours du traitement) pour un même cobaye

— en bas, les ariations du seuil du potentiel d action,

— au-dessus, les variations des réponses microphoniques maximum aux différentes fréquences.

On voit que le seuil du potentiel d action a peu varié alors que les réponses microphoniques baissent de 20 à 30 db.

Afin de vérifier les résultats obtenus avec l électrode à demeure sur la fenêtre ronde de la cochlée gauche la cochlée droite est testée au moyen des lectrodes intra-cochléaires, au moins deux mois après la fin du traitement, le cobaye étant alors sacrifié

Sur cette vue (fig. 5) sont groupées l ensemble des mesures pour le cobaye C 28

comme dan la vue precédente les variations du microphonique et du potentiel d action, sont enregistrées au fil des jours par l électrode sur la fenêtre ronde On con tate ici, un déficit plus important Celui-ci est d ailleurs confirmé par les tests réalisés ensuite

pour l'oreille droit 70 db de perte pour le microphonique cochléaire u 1er tour et à l apex, et uniquement du potentiel d action (lui-même faible) en réponse au son bref

le potentiel endolymphatique lui, est toujours présent.

Sur cette vu (fig 6) sont groupées les réponses des 8 cobayes, permettant ainsi de les comparer

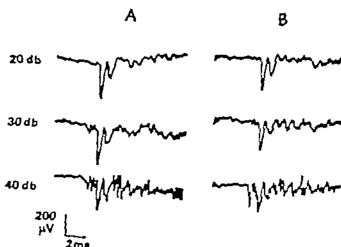


FIG 2.

— à l'oscilloscope, le potentiel d'action nerveux réponse à une stimulation brève, dite « clic »

Voici, chez un cobaye normal les réponses au clic à 55 jours d'intervall — de A à B, — où l'on voit que le potentiel d'action et le microphoniqu n'ont pas varié (fig 2)

Dans un deuxième type d'expériences le fonctionnement des cochlées di cobaye est testé plus finement au moyen d'électrodes intra-cochléaires.

— *Deux électrodes sont placées respectivement dans les rampes* tympanique et vestibulaire du 1er tour permettant ainsi de mesurer séparément, d'une part le potentiel microphonique et le potentiel de sommation d'autre part le potentiel d'action

— Une électrode est en outre placée à l'apex L'ensemble de ces électrodes permet alors d'avoir une indication précise sur le fonctionnement des différents tours de spire

Voici sur cette vue (fig 3) un exemple des mesures ainsi effectuées chez un cobaye normal

— variations de l'intensité nécessaire, aux différentes fréquences, pour donner au 1er tour et à l'apex, une réponse microphonique d'amplitude égale à 3 µV

— et les réponses du 1er tour à un son bref (tone burst) de 10 000 Hz, dont l'intensité varie de 50 à 120 db

——— microphonique cochléaire

- - - - - potentiel d'action

— — — potentiel de sommation lequel peut varier énormément d'un cobaye à l'autre

— On mesure en outre le potentiel endolymphatique, au moins en un point du canal cochléaire au moyen d'une micropipette reliée à un électromètre de grande impédance d'entrée

Le traitement, inspiré par les précédentes expériences menées à Ann Arbor avec le Professeur Hawkins, a toujours été le suivant injections

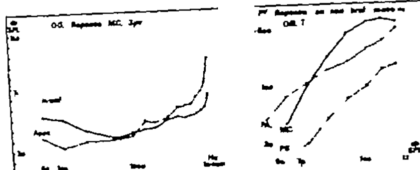


FIG. 3.

quotidiennes, intra-musculaires, de doses de kanamycine calculées sur la base de 400 mg/kg, ceci pendant 10 jours. Une telle dose permet d'obtenir des pertes certaines mais pas forcément absolues si le traitement se prolonge au-delà de 15 jours, l expérience montre que l on obtient une surdité totale c est-à-dire qu aucun potentiel n est alors décelable

Voici les résultats concernant 8 cobayes équipés d une électrode à demeure sur la fenêtre ronde et soumis à ce traitement Sur cette vue (fig 4) sont représentées, en fonction des jours (les deux lignes verticales délimitant les 10 jours du traitement) pour un même cobaye

— en bas, les variations du seuil du potentiel d action,

— u-dessus, les variations des réponses microphoniques maximum aux d fferentes fréquences.

On voit que le seuil du potentiel d action a peu varié alors que les réponses microphoniques baissent de 20 à 30 db.

Afin de vérifier les résultats obtenus a ce l électrode à demeure sur la fenêtre ronde de la cochlée gauche, la cochlée droite est testée au moyen des électrodes intra-cochléaires, au m ins deux mois après la fin du traitement, le cobaye étant alors sacrifié

Sur cette vue (fig. 5) sont groupées l ensemble des mesures pour le cobay C 20

comme dan la vue précédente les variations du microphonique et du potentiel d'action, sont enregistrées au fil des jours par l électrode sur la fen tre ronde On constate ici, un déficit plu important Celui-ci est d ailleurs confirmé par les tests réalisés ensuite

pour l oreille droit 0 db de perte pour le microphonique cochléaire au 1er t ur t a l apex, et uniquement du potentiel d'action (lui même faible) en réponse au son bref

le potentiel endolymphati ue lui, est toujours présent.

Sur cette vue (fig. 6) sont groupées les réponses des 8 cobayes, permettant ainsi de les comparer

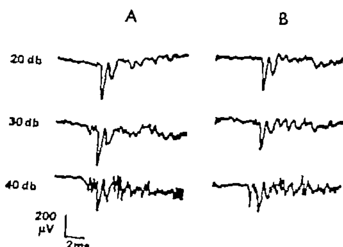


Fig 2.

— à l oscilloscope, le potentiel d action nerveux réponse à une stimulation brève, dite « clic »

Voici chez un cobaye normal les réponses au clic à 55 jours d intervalle — de A à B — ou l on voit que le potentiel d action et le microphonique n ont pas varié (fig 2)

Dans un deuxième type d'expériences le fonctionnement des cochlées du cobaye est testé plus finement au moyen d électrodes intra-cochléaires

— Deux électrodes sont placées respectivement dans les rampes tympanique et vestibulaire du 1er tour permettant ainsi de mesurer séparément, d une part le potentiel microphonique et le potentiel de sommation, d autre part le potentiel d action

— Une électrode est en outre placée a l apex. L ensemble de ces électrodes permet alors d avoir une indication précise sur le fonctionnement des différents tours de spire

Voici, sur cette vue (fig 3) un exemple des mesures ainsi effectuées chez un cobaye normal

— variations de l intensité nécessaire, aux différentes fréquences, pour donner au 1er tour et à l apex, une réponse microphonique d amplitude égale à 3 µV

— et les réponses du 1er tour à un son bref (tone burst) de 10 000 Hz, dont l intensité varie de 50 à 120 db

——— microphonique cochléaire

- - - - - potentiel d action

— — — potentiel de sommation lequel peut varier énormément d un cobaye à l autre

— On mesure en outre le potentiel endolymphatique, au moins en un point du canal cochléaire, au moyen d une micropipette reliée à un électromètre de grande impédance d entrée

Le traitement inspiré par les précédentes expériences menées à Ann Arbor avec le Professeur Hawkins, a toujours été le suivant injections

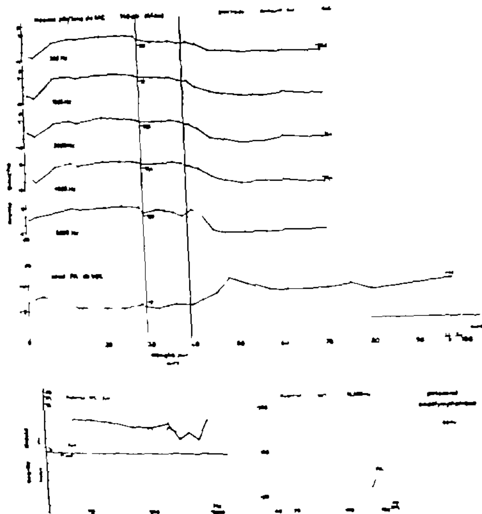


Fig. 5.

On notera en outre qu le potentiel endolymphatique est toujours présent chez ces cobayes, ain i que chez d'autres n n équipés de l électrode sur la fenêtr ronde mai yant ubi le même trait ment

Tres bri ment maintenant j voudrais m ntionner quelques observa tion recentes ur le potentiel endolymphatique lors de l anoxie et lors de stimulations sonores int nses.

Ce potentiel est mesuré à l aide d une micropipette reliée à un electromètre Medi t r de bande pa sant 0 300 000 Hz (fig. 7)

Cet lectr metr ttaqu 3 voies d un enregi treur graphique 4 plumes

la voie 1 enregistre le potentiel continu présent au bout de la micropipette

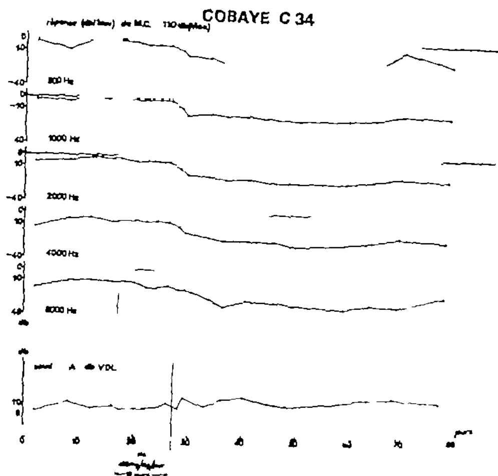


Fig 4

— à gauche, les courbes représentant, pour chaque cobaye, les variations du seuil du potentiel d action,

— puis les réponses maximum à la fenêtre ronde, le jour du sacrifice

— Enfin les réponses au 1er tour et à l apex de l autre cochlée (sauf C 4 O G) lors de stimulation par clic maximum.

— Certains cobayes (4 et 14) ne présentent pratiquement pas de perte

— C 34 en bas, montre une baisse de la réponse microphonique

— D autres (C 26 et C 32) montrent une élévation du seuil du potentiel d action de 40 db environ, avec, à la fenêtre ronde et à l oreille droite presque uniquement du potentiel d action

— Enfin pour deux autres (C 27 et C 29) perte totale dès avant la fin du traitement, résultats confirmés par les tests de l oreille droite

Il ressort de ces expériences que

— d une part, la réponse microphonique est atténuée plus rapidement que la réponse nerveuse, puisque le microphonique cochléaire ne masque généralement plus, aux fortes intensités, le potentiel d action,

— d autre part, les cobayes présentent, comme les humains, une sensibilité individuelle à ces traitements par antibiotiques, puisqu il peut y avoir une atteinte totale et très rapide de la cochlée, comme il peut n y avoir pratiquement aucun déficit.

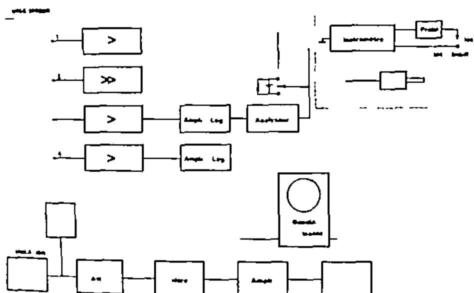


Fig. 7

amplitude initiale ainsi que le potentiel endolymphatique mais pas instantanément

Il en est de-même sur cette vue (fig. 9) mais l'intensité est portée à 122 db au lieu de 112 le microphonique cochléaire récupère plus lentement et ne reviendra pas à son niveau initial le potentiel endolymphatique baisse davantage il récupère aussi, lentement mais plus rapidement que le microphonique cochléaire, et revient à 60 mV

La même expérience fut réalisée avant, pendant et après anoxie (fig 10)

Avant l'anoxie le potentiel endolymphatique varie quand on stimule à 120 db. B)

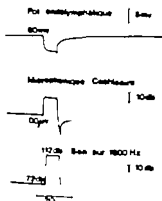


Fig. 8.

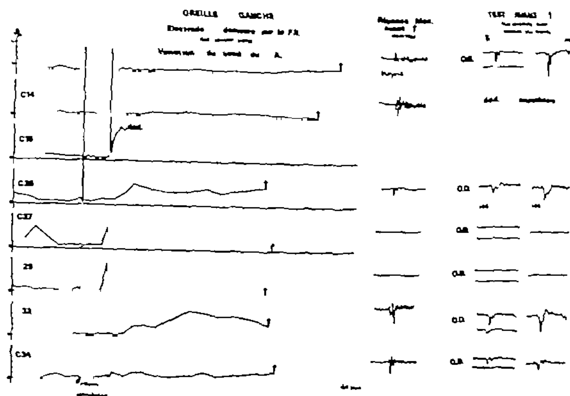


Fig. 6

— la voie 2, de gain plus grand enregistre les variations de ce potentiel après sa compensation par une pile,

— la 3 voie enregistre l'amplitude du potentiel microphonique après sa transformation en tension continue par un ampli logarithmique

— la 4 voie enregistre enfin de la même manière la stimulation sonore prise aux bornes du haut parleur

Tout d'abord si chez le cobaye normal au cours de l'anoxie le potentiel endolymphatique commence à décroître au bout de 50 secondes après l'arrêt de la respiration et tombe à 0 au bout de 3 minutes environ, on a observé, chez les cobayes les plus atteints par la Kanamycine que sa décroissance était plus tardive et plus lente (par exemple un délai de 80 s et une baisse de 20 % seulement au bout de 3 minutes)

Ensuite lors de stimulations sonores intenses, on a observé chez le cobaye normal une diminution simultanée du potentiel endolymphatique celui-ci pouvant baisser ainsi de 10 mV au cours du son intense puis revenir après la fin de celui-ci, à son niveau initial

Sur cette vue (fig 8) on voit par exemple au début (a gauche) la stimulation sonore égale à 72 db la réponse microphonique égale à 100 μV le potentiel endolymphatique égal à 60 μV puis, l'intensité étant augmentée à 112 db le microphonique cochléaire augmente de 15 db environ, le potentiel endolymphatique baisse de quelques mV ensuite l'intensité étant redescendue à 72 db le microphonique cochléaire recouvre lentement son

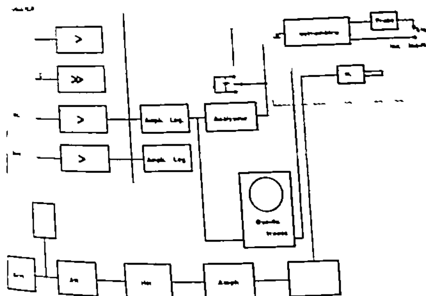


Fig. 7

ue phase initiale ainsi que le potentiel endolymphatique mais pas instantanément.

Il en est de-même sur cette vue (fig 9) mais l'intensité est portée à 122 db au lieu de 112 le microphonique cochléaire récupère plus lentement et ne reviendra pas à son niveau initial le potentiel endolymphatique baisse davantage et récupère aussi lentement mais plus rapidement que le microphonique cochléaire et revient à 60 mV

La même expérience fut réalisée avant, pendant et après anoxie (fig 10)

— Avant l'anoxie le potentiel endolymphatique varie quand on stimule à 120 db. (B)

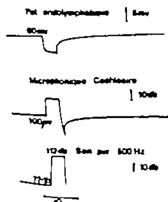


Fig. 8.

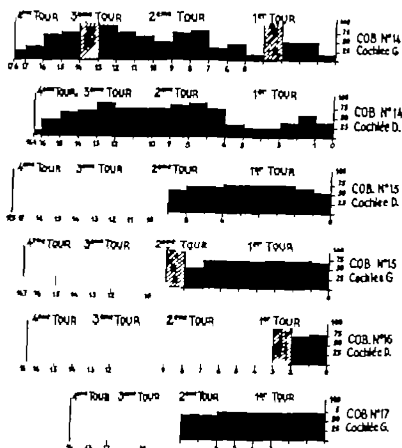


FIG 1 En noir le pourcent g de cellul détruites n les animaux ayant reçu 400 mg de kanamycine par kg de poids, p dant 14 jours. Expérimentation d 1961

et administré à 4 groupes de cobayes, en même temps que les 400 mg de kanamycine par kg de poids et par jour pendant 14 jours

— soit un dérivé cortisonique (Dectancyl) dans l hypothèse où la dégénérescence cellulaire serait de nature allergique = Groupe KD

— soit des medicaments modificateurs du métabolisme *Glutathion* spécialisé sous le nom de Glutathiol (Groupe KG)

— et nialamide spécialisée sous le nom de Niamide (Groupe KN)

— soit un soluté de complexe vitaminique B et d acides aminés, spécialisé sous le nom d otoneurine (Groupe KO)

Cette expérimentation nous permettait de conclure que seul de tous les médicaments essayés, le soluté de complexe vitaminique B + acides aminés s était avéré capable de prévenir la dégénérescence des cellules auditives habituellement provoquée par la kanamycine (fig 1 et 2)

Nous avons vécu quelques années sur cette conclusion optimiste et même entre temps deux thèse cliniques sont venues confirmer l utilité du soluté de complexe Vitaminique B + acides aminés comme préventif des surdités par antibiotiques ototoxiques

Mais il y a un an environ Engström, reprenant mon travail expérimental aboutissait à des conclusions opposées = il n avait observé aucun effet protecteur

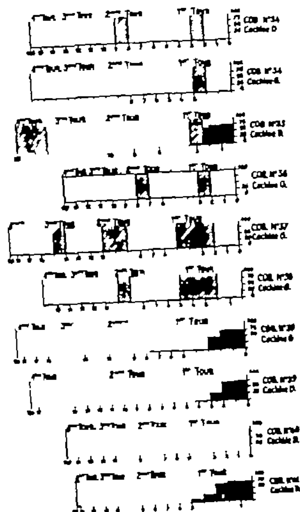


Fig. 2 Apparence de protection sur une serie d' [illegible] ... ont reçu les mêmes doses que pour la figure 14, mais associées à ... de vitamines B et d acides aminés. La protection paraissait lors de cette ... expérimentation, évident

Nous ... ons alors decide de reprendre l expérim ntation durant l hiver 59 60 et d l'int rpréter non plu par la méthode de Guild mais par la méthode d'Engstrom de ... urface préparati n — nous dirons en Fran ... des p paratlons étalées, non coupees, méthode e posée dans les plus ... ntes publication d'Engström ainsi que dans la thèse de son élève Aarno Kohonen. J ... ou r ppelle les grandes ligne de la méthode

Soit une cochlée de cobaye Nous enlevons l coque o seuse sous stéréomicroscope Appar it alors la colum ll (modiolus) et l rgane de Corti s'enroulant ... ut ur d elle comme un escalier en colimaçon.

N'importe quel fragm nt d l'organ de Corti peut être détaché à la place et étalé sur une lame On dépose sur lui une goutte de glycérine puis une

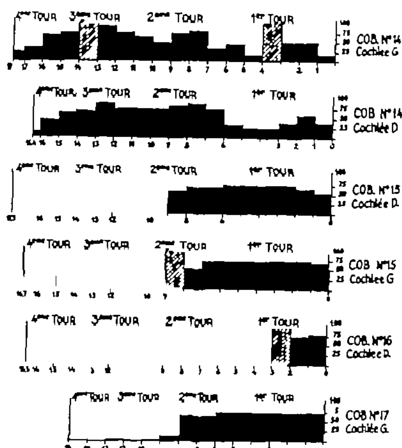


Fig. 1 En noir le pourcentage de cellules détruites sur les animaux ayant reçu 400 mg de Kanamycine par kg de poids pendant 14 jours. Expérimentation de 1961

et administré à 4 groupes de cobayes, en même temps que les 400 mg de Kanamycine par kg de poids et par jour pendant 14 jours

— soit un dérivé cortisonique (Dectancyl) dans l'hypothèse où la dégénérescence cellulaire serait de nature allergique = Groupe KD

— soit des médicaments modificateurs du métabolisme *Glutathion* spécialisé sous le nom de Glutathiol (Groupe KG)

— et nialamide spécialisée sous le nom de Niamide (Groupe KN)

— soit un soluté de complexe vitaminique B et d'acides aminés, spécialisé sous le nom d'otoneurine (Groupe KO)

Cette expérimentation nous permettait de conclure que seul de tous les médicaments essayés, le soluté de complexe vitaminique B + acides aminés s'était avéré capable de prévenir la dégénérescence des cellules auditives habituellement provoquée par la Kanamycine (fig 1 et 2)

Nous avons vécu quelques années sur cette conclusion optimiste et même entre temps deux thèse cliniques sont venues confirmer l'utilité du soluté de complexe Vitaminique B + acides aminés comme préventif des surdités par antibiotiques ototoxiques

Mais il y a un an environ Engström, reprenant mon travail expérimental aboutissait à des conclusions opposées = Il n'avait observé aucun effet protecteur

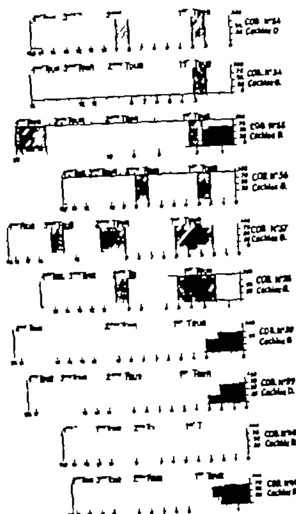
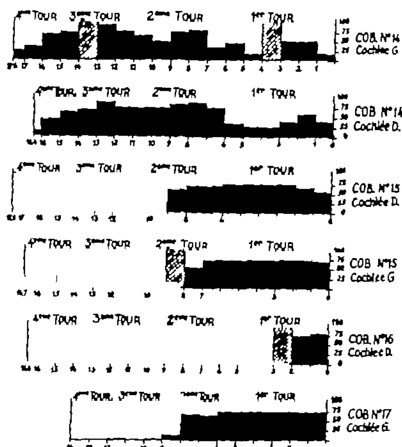


Fig. 2 Apparence de protection sur une série d' animaux qui ont reçu les mêmes doses que pour la figure 11, mais associées à un mélange de vitamines D et d'acides aminés. La protection paraissait lors de cette expérimentation évident

Nous avons alors décidé de reprendre l'expérimentation durant l'hiver 65-66 et de l'interpréter non plus par la méthode de Culld mais par la méthode d'Engstrom des surface preparation — nous dirons en Français des préparations étalées, non coupées, méthode exposée dans les plus récentes publications d'Engstrom ainsi que dans la thèse de son élève Harno Kohonen. Je vous rappelle les grandes lignes de la méthode

Soit une cochlée de cobaye. Nous enlevons la coque osseuse sous stéréomicroscope. Apparait alors la columelle (modiolus) et l'organe de Corti s'enroulant autour d'elle comme un escalier en colimaçon.

N'importe quel fragment de l'organe de Corti peut être détaché à la pince et étalé sur une lame. On dépose sur lui une goutte de glycérine puis une



Fi 1 En noi le pourcentage de cellules détruites sur les animaux vant reçu 400 mg de Kanamy in pa kg d poids, pendant 14 jo rs. Expérimentation de 1961

et administré à 4 groupes de cobayes, en même temps que les 400 mg de kanamycine par kg de poids et par jour pendant 14 jours

— soit un dérivé cortisonique (Dectancyl) dans l hypothèse ou la dégénérescence cellulaire serait de nature allergique — Groupe KD

— soit des médicaments modificateurs du métabolisme *Glutathion* spécialisé sous le nom de Glutathiol (Groupe KC)

— et nialamide spécialisée sous le nom de Niamide (Groupe KN)

— soit un soluté de complexe vitaminique B et d acides aminés, spécialisé sous le nom d otoneurine (Groupe KO)

Cette expérimentation nous permettait de conclure que seul de tous les médicaments essayés, le soluté de complexe vitaminique B + acides aminés s était avéré capable de prévenir la dégénérescence des cellules auditives habituellement provoquée par la kanamycine (fig 1 et 2)

Nous avons vécu quelques années sur cette conclusion optimiste et même entre temps deux thèse cliniques sont venues confirmer l utilité du soluté de complexe Vitaminique B + acides aminés comme préventif des surdités par antibiotiques ototoxiques.

Mais il y a un an environ Engström reprenant mon travail expérimental aboutissait a des conclusions opposées — il n avait observé aucun effet protecteur

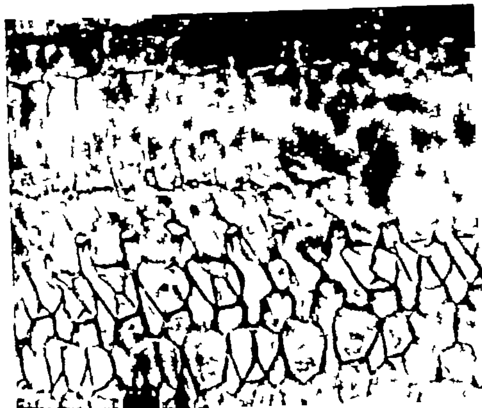


Fig. 7 Animal) a reçu 400 mg de Kanamycine par kg de poids pendant 14 jours associé à mélang de itamines B et d'acides miné. 2e tour de pire D partition complète de la première rang de cellules xternes. Destruction quasi-total des 2e et 3e rang.

— Un Groupe KO 200 traité de la même manière a ec adjonction d un ml d'Otoneurine

— Un Groupe K 100 (traité a ec 100 mg de Kanamycine)

Un Groupe KO 100

Voici les résultat obtenus

Dan l Groupe K 200, lé ions minimes, et prédominant non plus sur le premier t ur mais sur le 2e le 3e et le 4 les cellules sensorielles *in t rn* au v isinage de l'apex paraissant spécialement fragiles.

Le Moderat ur Puis-je me permettre d insister sur ce fait très intéressant

Lorsque les lésions ne sont pas totales, dans les premiers tours de spire, seules les cellules externes sont touchées (l premier rang, le plus interne d'abord, pui le deuxiem nfin le troisième) du coté de l apex, seules, au contraire les cellules internes sont affectées (fig. 9 à 14)

Je crois que Engstrom a fait aussi la même constatation, n est ce pas

M Engström Oui, c est exact.



FIG 6 Animal ayant reçu 400 mg de kanamycine pa kg d poids pendant 14 jours. 4 tour d spire Disparition d la première rangée des cellule externes.

Les animaux ont tous été sacrifiés au delà du 10e jour suivant la fin de l expérimentation

Nous avons constaté deux faits

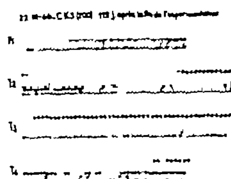
— Dans le Groupe K de 1966 les lésions sont beaucoup plus massives et plus étendues que le Groupe K de 1962 (fig 9 10 et 1 15)

— Dans le Groupe KO de 1966 l effet protecteur du soluté d acides aminés + complexe vitaminique B est presque nul, alors qu en 1962 il nous avait paru indiscutable (cf fig 2 et 15)

Or nous avons travaillé tres exactement dans les mêmes conditions, avec les mêmes médicaments, les mêmes doses. Nous avons fait le même nombre d injections, et chaque animal a été pesé avant chaque injection Une seule condition a varié — les animaux ne provenaient pas du même élevage Cela suffit il à expliquer des résultats aussi grossièrement discordants? C est peut-être ce que nous aurons à discuter tout à l heure

Quoi qu il en soit nous avons pensé qu il serait intéressant d étudier l effet protecteur du soluté vitaminique B — acides aminés avec des doses de kanamycine moins massives. Nous avons donc constitué

— Un Groupe K 200 traité avec 200 mg de kanamycine par kg de poids et par jour pendant 14 jours



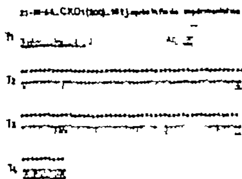


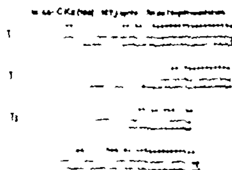
Fig. 11 Fig. 12

Fig. 11. Animal ayant reçu 200 mg de Kanamycine par kg de poids pendant 14 jours. En noir les cellules détruites 11 jours après l'expérimentation.

Fig. 12. Animal ayant reçu 200 mg de Kanamycine par kg de poids pendant 14 jours, associé à un mélange de vitamines B et d'acides aminés – 10 jours après l'expérimentation.

Le Modérateur M. Spoendlin, tout à l'heure, vous avait montré une différence de sensibilité selon le type de cellules, au niveau du vestibule, elle existe donc également au niveau de la cochlée mais est inversée selon le tour de spire.

Si l'on compare ces faits pathologiques avec les descriptions des structures normales que Engström a faites il y a un moment, on voit que, selon le tour de spire les cellules ne changent pas de type mais que seule l'importance relative de leurs innervations efférentes et afférentes se modifie.



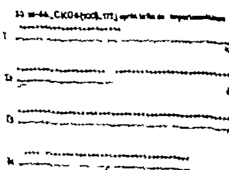


Fig. 13. Fig. 14.

Fig. 13. Animal ayant reçu 100 mg de Kanamycine par kg de poids pendant 14 jours. En noir les cellules détruites 12 jours après l'expérimentation.

Fig. 14. Animal ayant reçu 100 mg de Kanamycine par kg de poids pendant 14 jours, associé à un mélange de vitamines B acides aminés 17 jours après l'expérimentation.

F o 8 Animal ayant reçu 400 mg de Kanamycine pa kg de poids pendant 14 jours. Toutes les cellules sensorielles int rnes t e ternes sont dégénérées.

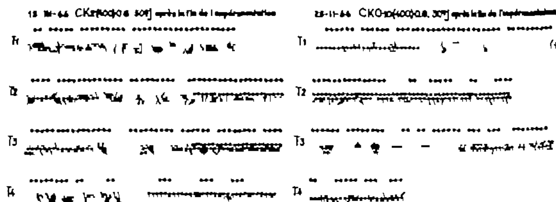


Fig 9 F o 10

Fig. 9 Animal yant reçu 400 mg d Kanamycine pa kg de poids pend nt 14 j urs. En noir le c llules détruites – 50 jours après l périm ntati n

Fig. 10 Animal av nt reçu 400 mg d Kanamy ine par kg d pold penda t 14 j urs. En noir les ellules détruites – 30 jours près l expérimentation

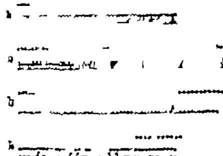


Fig. 11

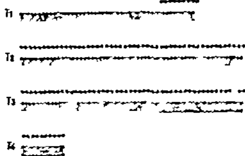


Fig. 12.

Fig. 11. Animal ayant reçu 200 mg de kanamycine par kg de poids pendant 14 jours. En noir les cellules détruites – 11 jours après l'expérimentation.

Fig. 12. Animal ayant reçu 200 mg de Kanamycine par kg de poids pendant 14 jours, associée à un mélange de vitamines B et d'acides aminés – 10 jours après l'expérimentation.

Le Modérateur: M. Spoendlin, tout à l'heure, vous avait montré une différence de sensibilité selon le type de cellules, au niveau du vestibule; elle existe donc également au niveau de la cochlée mais est inversée selon le tour de spire.

Si l'on compare ces faits pathologiques avec les descriptions des structures normales *que Engström a faites il y a un moment*, on voit que selon le tour de spire les cellules ne changent pas de type mais que seule l'importance relative de leurs innervations efférentes et afférentes se modifie.

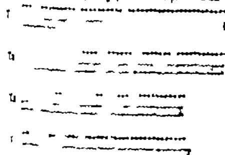


Fig. 13.

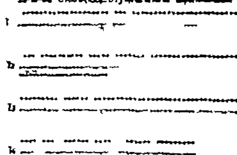


Fig. 14.

Fig. 13. Animal ayant reçu 100 mg de Kanamycine par kg de poids pendant 14 jours. En noir les cellules détruites – 12 jours après l'expérimentation.

Fig. 14. Animal ayant reçu 100 mg de Kanamycine par kg de poids pendant 14 jours, associée à un mélange de vitamines B et acides aminés – 17 jours après l'expérimentation.

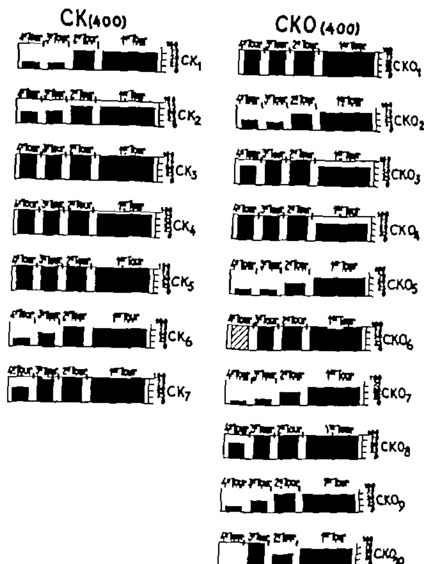


Fig 15 Table n m ntrant le pourcentage d cellules détruites pour 7 a imau y nt reçu 400 mg de Kanamycine pa kg d poids (*CK*) pendant 14 jours et 10 animaux yant eçu la même dose de K namycine associée à un mélange d vitamines B et d acides aminés (*CKO*) Ce schém montre qu'il n y a pa d protection réelle A c mparer a ce no premières xpé im ntati ns, voir figure 1 et 2.

Y a t il un rapport entre cette modification de structure nerveuse et cette sensibilité variable vis à vis du toxique, ou s agit il de deux groupes de faits qui varient parallèlement selon le niveau le long du colimaçon mais n ayant aucune relation de cause à effet entre eux? Question pour le moment sans réponse mais probablement riche de développements futurs

M Darrouzet pouvez vous continuer votre exposé après cette digression?

M Darrou et (suite)

— Dans le Groupe KO 200 absence totale de lésions, sauf pour l un des animaux dont nous n avons pas tenu compte parce qu il avait une otite suppurée et une destruction totale des cellules sensorielles (fig 12 et 16)

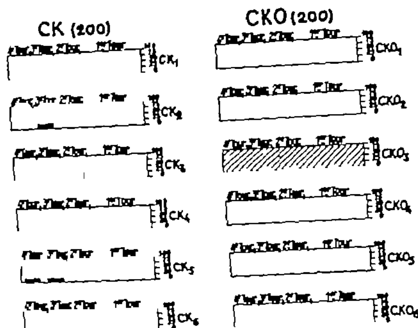


Fig. 16. T bl montre t le pourcent g de cellules détruites pour 6 ima y t reçu 200 mg de Kanamy ine pa kg de poids (CK) pendant 14 jours et 6 animaux yant çu l même dose de Kanamy in ssociée à un mélange d itamines B et d'acides miné (CKO)

Dans le Groupe K 100, lésions ncore plus minimes que dans le Groupe K 200 et préd minant sur les tours supérieurs.

Dan le Groupe KO 100, bsence de lésions dégénératives (fig. 13, 14 17)

En résumé dans les deux groupes traités respectivement à 200 et 100 mg par kg de poids, s it à de dose respectivement 10 f is et 5 fois supérieures la dose thérapeutique la protecti n par le soluté vitaminique B — acides aminés, st n rée intégrale mai les différences avec la fraction non protégée sont moin tran hées qu dans notre expérimentation de 1962.

En ré umé nou n m obtenu

Une protecti n presque nulle à la dose quotidienne de 400 mg d'anti biotiqu

Une pr tecti n qui semble réelle aux doses quotidiennes de 200 et 100 mg

Cett pr tect n est-elle ignific tive Il paraît difficile de l'admettre mais c'est dem ent t ut le problème que nous avons l'intention de fouiller

1 n pe ment nt ur un plus grand n mbre d animaux.

2- n tud nt au microsc pe lectr nique le comportement des cellules soum ses à l nt xication avec u sans pr tection.

3 d nn nt à notre tra ail la base de biochimie cellulaire qui lui fait d f ut

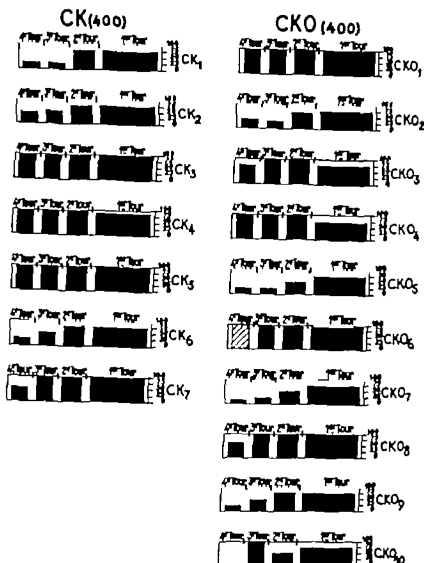


FIG 15 Tableau montrant le pourcentage d cellules détruites pour 7 a imaux y t reçu 400 mg de kanamycine pa kg de poids (*CK*) pendant 14 jours t 10 animaux ayant reçu la mêm dose de kanamy ine associée à un mélang de vitamines B et d a ides aminés (*CKO*) Ce schéma m ntre qu'il n y a pas de protection réelle A com parer a ec nos premières e pé im t ti ns, voir figures 1 et 2.

Y a t il un rapport entre cette modification de structure nerveuse et cette sensibilité variable vis-à vis du toxique, ou s agit il de deux groupes de faits qui varient parallèlement selon le niveau, le long du colimaçon mais n ayant aucune relation de cause à effet entre eux? Question pour le moment sans réponse, mais probablement riche de développements futurs

M Darrouzet pouvez vous continuer votre exposé après cette digression?

M Darrou et (suite)

— Dans le Groupe KO 200 absence totale de lésions, sauf pour l un des animaux dont nous n avons pas tenu compte parce qu il avait une otite suppurée et une destruction totale des cellules sensorielles (fig 12 et 10)

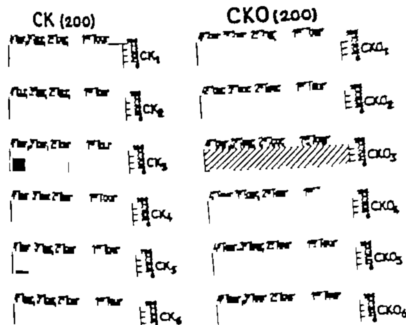


Fig. 16. Tables montra t l pourcentag de call les détruites pour 6 nimaux y t
reçu 200 mg de Kanamycine pa kg de poids CK penda t 14 jours et 6 animaux
rant reçu la même dose de Kanamycine sociée un méla ge de itamines B t
d'acides am nés (CKO)

— Dans le Groupe K 100 léslon encor plus minimes que dans le Groupe K 200 et pr dominant sur les tours supérieurs.

— Dan le Gr upe KO 100 absence de léslon dégénérati es (fig. 13, 14 17)

En résumé dans les deux groupes traités respecti ement à 200 et 100 mg par kg de poids, soit à des doses respecti ment 10 fois et 5 foi upérieures à la dose thérapeutique l pr tection par le soluté vitaminique B — acides aminés, st rée intégrale — mais les différences avec la fraction non protégée sont m tran hee (u dan notre expérimentation de 1062.

En ré umé nou n obt nu

l n p tection pr sque nulle à la dose qu tidienne de 400 mg d antibiotique

Une protectio n qui semble reelle ux doses qu tidiennes de 200 et 100 mg

C tt protection st-elle significati e Il paraît difficile de l'admettre mais c'est ci ment t ut l problème que nou a ons l'intention d fouiller

1 n pé mentant ur un plu grand nombre d'animaux.

2 n t diant u microsc pe lectronique le comportement des cellules soumises l t tion ec ou san pr tection.

3 en donnant not tra il l base de biochimie cellulaire qui lui fait déf ut.

A. I. Otolaryng (Stockh.)

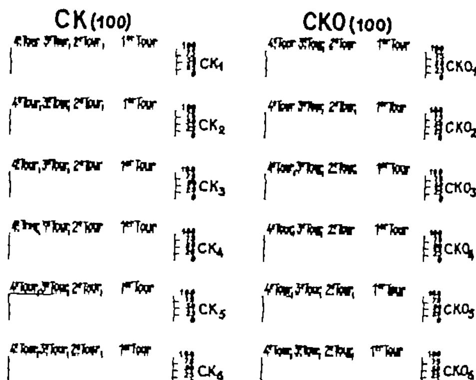


FIG. 17 Tabl au m ntrant le pourcentage de ellules détruites pour 6 nimaux y nt reçu 100 mg d Kanamycin (*CK*) par kg de poids pendant 14 jours et 6 animaux ay t reçu la même d se de Kanamycine associée à un mél nge de vitamines B et d'acides aminés (*CKO*)

Nous croyons en effet que le problème qui nous occupe est d ordre biochimique et que la conjonction de nos efforts avec ceux des biochimistes nous permettra de trouver la solution de cet irritant problème

Afin de vérifier par contrôle électro-physiologique, la protection que pourrait apporter l Otoneurine nous avons demandé à Mr Aran d expérimenter deux groupes de six cobayes

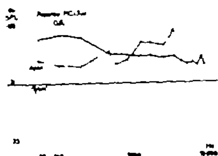
Mr Aran

— l un le groupe K. recevait 10 × 400 mg/kg.

— l autre le groupe KO recevait 10 × 400 mg/kg et 10 × 0 5 cc d Otoneurine

Ces cobayes, non équipés d une électrode sur la fenêtre ronde, ont été testés de 4 à 6 semaines après la fin du traitement par la technique précédemment décrite électrodes intra-cochléaires au 1ᵉʳ tour et à l apex.

Les expériences précédentes ayant montré que, lors d atteintes par les antibiotiques, les deux cochlées présentaient les mêmes déficits, on a mesuré tous les potentiels dans les deux cochlées, uniquement lorsque ceux qui étaient mesurés dans la première étaient très faibles sinon la deuxième cochlée était testée seulement à la micro-électrode.



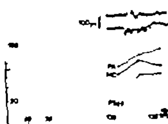


FIG. 1

Ici, un cobaye du groupe K (fig. 1) : pertes de 40 à 60 db au 1er tour et à l'apex pour le microphonique.

La réponse au son bref est elle-même atténuée et le microphonique cochléaire plus faible que le potentiel d'action.

Pour ce cobaye (fig. 2) aussi du groupe K, aucune réponse microphonique d'amplitude 3 μV n'a pu être enregistrée au 1er tour que ce soit dans la cochlée droite ou gauche tandis que les deux apex répondent presque normalement aux basses fréquences. Une trace de potentiel d'action pouvait être décelée à la stimulation par son bref au maximum.

Ce cobaye (fig. 3) du groupe KO présente moins de déficit (30 db au 1er tour) et une réponse au son bref qui, bien qu'atténuée est encore im

COBAYE K 27

TRAITEMENT 10 jours

TESTE 27 jours après la fin du traitement

POTENTIEL ENDOLYMPHATIQUE

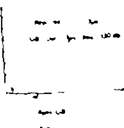


FIG. 2.

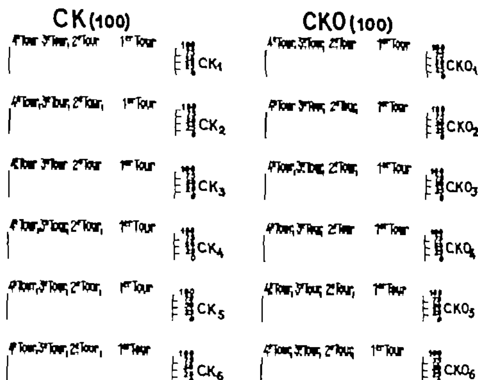


Fig 17 Tableau montrant l pourcent ge d cellules détruites pou 6 animaux yant reçu 100 mg de Kanamycin (*CK*) pa kg d poids pendant 14 j urs et 6 a imaux ayant reçu la mê ie dos de Kanamy in associée à un méla g de vitamines B et d cides aminé (*CKO*)

Nous croyons en effet que le problème qui nous occupe est d ordre biochimique et que la conjonction de nos efforts avec ceux des biochimistes nous permettra de trouver la solution de cet irritant problème

Afin de vérifier par contrôle électro-physiologique, la protection que pourrait apporter l Otoneurine nous avons demandé à Mr Aran d expérimenter deux groupes de six cobayes

Mr Aran

— l un, le groupe K recevait 10 × 400 mg/kg.

— l autre le groupe KO recevait 10 × 400 mg/kg et 10 × 0 5 cc d Otoneurine

Ces cobayes, non équipés d une électrode sur la fenêtre ronde ont été testés de 4 a 6 semaines après la fin du traitement par la technique précédemment décrite, électrodes intra-cochléaires au 1er tour et à l apex.

Les expériences précédentes ayant montré que, lors d atteintes par les antibiotiques, les deux cochlées présentaient les mêmes déficits, on a mesuré tous les potentiels dans les deux cochlées, uniquement lorsque ceux qui étaient mesurés dans la première étaient très faibles sinon, la deuxième cochlée était testée seulement à la micro-électrode

cellule elle-même, ou *dans le mécanisme des synapses afférentes et efférentes*. Engström a montré tout à l'heure qu'il existait des synapses directes entre les fibres nerveuses elles-mêmes dont la signification physiologique et physio-pathologique est encore mal connue. Enfin, il faut citer l'importance des liquides labyrinthiques. Il faut non seulement une différence de potentiel entre l'endolymphe positive et les autres liquides mais il faut également une différence de teneur en électrolytes, on sait que l'endolymphe est riche en potassium alors que la périlymphe et la cortilymphe sont riches en sodium. Dernièrement, certains auteurs (Rüedi et Spoendlin) ont insisté sur la possibilité de surdité de réception dans certains cas pathologiques, résultant de la paralysie des fibres nerveuses afférentes du fait de l'augmentation du potassium et des protéines au niveau de la cortilymphe. On sait en effet qu'une fibre nerveuse ne peut fonctionner normalement si elle baigne dans un liquide interstitiel trop riche en potassium.

Ces quelques exemples montrent combien les mécanismes physiologiques et, de ce fait, physio-pathologiques sont maintenant connus de mieux en mieux. En ce qui concerne les ototoxiques, les recherches faites par Spoendlin permettent de comprendre pourquoi la cellule sensorielle ne peut plus respirer normalement, ce schéma chimique sera peut être la base de la découverte des antidotes nécessaires à la neutralisation des toxiques.

Il me reste maintenant à remercier les différents Membres de ce panel qui ont su le rendre spécialement intéressant.

DISCUSSION

D Vol en (Hamburg) Ich habe 3 Fragen an di V rtragenden a) Besteh n Beziehungen zwischen Streptomy in K nzentration in Endo- und Perilymphe und dem Ausma s der Schaden im Corti-Organ? b) W lche Veranderungen haben Si an der Stria ascula is und der Reisner Membran beobacht t?) Wie ist d zeitliche Ablauf d r in einen Schaden in der Sinnesz lle?

Dr Rossi (Turin) *Le problème de l'otot xi té de antibiotiques garde en*core surtout pour l'otologiste tout son i térêt. En effet, près l xposé des rapporteurs, n perçoit que beauco p de problèmes n ont p encore été résolus, bien que les nou lles techniques d xamen d l organ de Corti nous aient donné plusieurs nouv aux renseign ments.

Pour ce qui concerne le siège d lé ion ototo iques, je pense que les don ... que l'on obtient en emplo nt les ant biotiques des doses qui so t 10, 20 f ois ... et 40 foi plus gra les que les doses thérapeutiques, nou donnent des ... ement ... x lusi ment à propos d c qu'il d lent lorsque nous employons ce doses là. A la su t d' n longu série d xpérim nt tions j crois ... affirmer que le iège des lésion ... iques est en r pport ec la dose q i ... d antibiot que et le temp pend nt lequ l lle est donnée.

V ici le résumé des ... xpér mentati on que j i xécutées, entre 19 ... t 1957 sur des c bay ... ec le sulfat de str ptomy in

lule ciliée prise individuellement n'est pas spécifique de l'audition Il s'agit en effet d'une cellule tactile, a spécifique, spécialement différenciée en ce qui concerne les cellules externes, et capable seulement de traduire en énergie électrique puis en énergie nerveuse, l'énergie mécanique qu'a provoqué une stimulation de ses cils En réalité ce qui est spécifique de l'audition n'est pas l'élément récepteur cellulaire isolé lui même, mais l'organisation dans l'espace de l'ensemble de ses éléments le long du canal cochléaire. C'est la forme du labyrinthe qui est spécifique afin de ne permettre l'excitation des cils des cellules que dans certaines limites vibratoires, les vibrations acoustiques sonores qui dépendent de la forme et de l'hydrodynamique cochléaire Il en va naturellement de-même des influx nerveux parcourant chaque fibre nerveuse dont l'ensemble constitue le nerf cochléaire.

Ainsi donc, cette cellule ciliée ne peut être étudiée isolément, elle fait partie d'un tout. On peut résumer les phénomènes de la façon suivante il existe entre l'endolymphe et la zone de la cortilymphe une différence de potentiel importante puisque l'endolymphe est le siège d'une tension continue positive d'environ 50 à 80 mV alors que la cortilymphe serait, pour certains auteurs, le siège d'une tension négative de l'ordre de 40 mV La positivité de l'endolymphe provient d'une source d'énergie comme l'avaient suggéré von Békésy puis Davis, située au niveau de la stria vascularis cette source d'énergie dépend de l'apport en oxygène que lui procure la vascularisation et des possibilités d'oxydation du système enzymatique intra-épithélial Une autre source d'énergie comme le montrent les travaux d'histochimie se situe au niveau du pôle inférieur de la cellule sensorielle et de la cellule elle-même. Là encore, c'est l'apport en oxygène de l'ensemble de ses structures, soit directement grâce à la tension de l'oxygène de l'ensemble de ces structures, soit par la vascularisation de l'organe de Corti lui même qui est responsable de cette source d'énergie Quoi qu'il en soit, cette différence de potentiel créée entre l'espace situé au-dessus de la cuticule et l'espace situé dans la zone de l'organe de Corti lui même peut être modulée lors de la stimulation mécanique des cils de la cellule, cette modulation pouvant grossièrement s'apparenter à un mécanisme piézoélectrique en réalité il s'agit certainement d'un phénomène plus complexe

Sur le plan physio-pathologique on commence à entrevoir la multiplicité des causes responsables d'une surdité de réception cochléaire Il peut en effet s'agir d'une perturbation de l'apport énergétique que constitue l'oxygène par l'intermédiaire de la vascularisation trouble des capillaires de la stria vascularis, perturbation du système enzymatique des cellules épithéliales à ce niveau, trouble de la circulation de retour c'est ainsi que Rüedi et Spoendlin ont constaté dernièrement dans leurs coupes histologiques, une augmentation considérable des vaisseaux de la circulation de retour de l'organe de Corti dans des rochers présentant des foyers otospongieux qui avaient provoqué des surdités de réception cette stase veineuse pouvait être l'origine d'une diminution de fonctionnement de l'organe de Corti en diminuant les sources d'énergie Les causes peuvent également se trouver dans la

cellule elle-même, ou dans *le mécanisme des synapses afférentes* et efférentes Engström a montré tout à l'heure qu'il existait des synapses directes entre les fibres nerveuses elles-mêmes dont la signification physiologique et physio-pathologique est encore mal connue. Enfin, il faut citer l'importance des liquides labyrinthiques. *Il faut non seulement une différence de potentiel entre l'endolymphe positive et les autres liquides mais* il faut également une différence de teneur en électrolytes, on sait que l'endolymphe est riche en potassium alors que la périlymphe et la cortilymphe sont riches en sodium. Dernièrement, certains auteurs (Rüedi et Spoendlin) ont insisté sur la possibilité de surdité de réception dans certains cas pathologiques, résultant de la paralysie des fibres nerveuses afférentes du fait de l'augmentation du potassium et des protéines au niveau de la cortilymphe. On sait en effet qu'une fibre nerveuse ne peut fonctionner normalement si elle baigne dans un liquide interstitiel trop riche en potassium.

Ces quelques exemples montrent combien les mécanismes physiologiques et, de ce fait, physio-pathologiques sont maintenant connus de mieux en mieux. En ce qui concerne les ototoxiques, les recherches faites par Spoendlin permettent de comprendre pourquoi la cellule sensorielle ne peut plus respirer *normalement, ce schéma chimique sera peut être la base de* la découverte des antidotes nécessaires à la neutralisation des toxiques.

Il me reste maintenant à remercier les différents Membres de ce panel qui ont su *le rendre spécialement intéressant*

DISCUSSION

Dr Vosteen (Hamburg) Ich habe 3 Fragen an die Vortragenden) Bestehen Beziehungen zwischen Streptomycin konzentration in Endo- und Perilymphe und dem Ausmass de Schäden im Corti-Organ? b) Welche Veränderungen haben Sie an der Stria vascularis und der Reisner Membran beobachtet? c) Wie ist der zeitliche Ablauf der inzelnen Schäden in der Sinneszelle?

Dr Rossi (Turin) Le problème d l'ototo cité des antibi tiques garde encore, surt ut pour l'ot logist tout son i térêt. En effet, après l'exposé des rapporteurs, n aperçoit que beaucoup d problèmes n'ont pas encore été résolus, bien *que les* uvelles techniques d'examen d *l'organe de Corti* nous aient donné plusieurs nou ea x enseign ments.

Pour ce qui concerne le siège des lésions ot to iques, je pense que les données que l'on obtie t en emplo t les antibiot ques à d doses qui sont 10, 20 ou même 40 f is plus grandes que les doses thérapeutiques, nous d n ent des renseignements xclusi ement à propos d ce qu'il d ient lorsque nous m ployon es dose là. À la suit d'une longue séri d périmentations je crois pouvoir ffirmer que le siège des lésion ototo iques est en rapport ec la dose quotidienne d' *tibiotique* et le t mps pendant lequel lle est donnée

Voic le résumé des xpériment tions que j' i exécutées, entre 1954 et 1957 sur des cobayes ec le sulf t de str pt mycine

lule ciliée prise individuellement n est pas spécifique de l audition. Il s agit en effet d une cellule tactile, a spécifique, spécialement différenciée en ce qui concerne les cellules externes, et capable seulement de traduire en énergie électrique puis en énergie nerveuse, l énergie mécanique qu a provoqué une stimulation de ses cils. En réalité, ce qui est spécifique de l audition n est pas l élément récepteur cellulaire isolé lui même, mais l organisation dans l espace de l ensemble de ses éléments le long du canal cochléaire. C est la forme du labyrinthe qui est spécifique afin de ne permettre l excitation des cils des cellules que dans certaines limites vibratoires, les vibrations acoustiques sonores qui dépendent de la forme et de l hydrodynamique cochléaire. Il en va naturellement de même des influx nerveux parcourant chaque fibre nerveuse dont l ensemble constitue le nerf cochléaire

Ainsi donc, cette cellule ciliée ne peut être étudiée isolément elle fait partie d un tout On peut résumer les phénomènes de la façon suivante il existe entre l endolymphe et la zone de la cortilymphe, une différence de potentiel importante puisque l endolymphe est le siège d une tension continue positive d environ 50 à 80 mV alors que la cortilymphe serait, pour certains auteurs, le siège d une tension négative de l ordre de 40 mV La positivité de l endolymphe provient d une source d énergie comme l avaient suggéré von Békésy puis Davis, située au niveau de la stria vascularis cette source d énergie dépend de l apport en oxygène que lui procure la vascularisation et des possibilités d oxydation du système enzymatique intra-épithélial Une autre source d énergie comme le montrent les travaux d'histochimie, se situe au niveau du pôle inférieur de la cellule sensorielle et de la cellule elle-même Là encore, c est l apport en oxygène de l ensemble de ses structures, soit directement grâce à la tension de l oxygène de l ensemble de ces structures, soit par la vascularisation de l organe de Corti lui même qui est responsable de cette source d énergie Quoi qu il en soit cette différence de potentiel créée entre l espace situé au dessus de la cuticule et l espace situé dans la zone de l organe de Corti lui même peut être modulée lors de la stimulation mécanique des cils de la cellule cette modulation pouvant grossièrement s apparenter à un mécanisme piézoélectrique en réalité il s agit certainement d un phénomène plus complexe

Sur le plan physio-pathologique on commence à entrevoir la multiplicité des causes responsables d une surdité de reception cochléaire Il peut en effet s agir d une perturbation de l apport énergétique que constitue l oxygène par l intermédiaire de la vascularisation, trouble des capillaires de la stria vascularis, perturbation du système enzymatique des cellules épithéliales à ce niveau trouble de la circulation de retour c est ainsi que Rüedi et Spoendlin ont constaté dernièrement dans leurs coupes histologiques, une augmentation considerable des vaisseaux de la circulation de retour de l organe de Corti dans des rochers présentant des foyers otospongieux qui avaient provoqué des surdités de réception cette stase veineuse pouvait être l origine d une diminution de fonctionnement de l organe de Corti en diminuant les sources d énergie Les causes peuvent également se trouver dans la

mycine il n y vait jamais de régénérescence des cellules du type II Il faudrait all ndre plus longtemps pour donner une réponse concluative à votre question.

Le Modérateur Je remercie le Professeur ZÖLLNER et espère qu'il a vraiment trou é la solution de l'antidote de l'ototoxique, mais il n est pas possible d'en discuter *tant qu'il garde son secret!*

M. DARROUZET à M. RÉMI Il est exact que le niveau de pression sonore a été pris sur le haut-parleur et non pas au niveau du conduit uditif ce qui explique otre question, mais les animaux des différents lots ont toujours été traités de la meme façon le haut parleur était placé juste au-dessus d'une cage relativement petite et, comme l'audition durait trois heures, les mouvements que pouvaient faire les animaux à l intérieur de la cage entraînaient statistiquement un bain identique pour tous les lots. Il ne s'agit donc pas d un ni eau d audition que nous avons pris comme absolu mais simplement comme référence la comparaison des resultat *restant de toutes façons valable. Par* contre, lorsque nous les avons tudié ultérieurement au point de vue électro-physiologique M. ARAN utilisait une sonde placée directement à l'intérieur du conduit auditif de l animal pour recueillir la véritable pression sonore qui attaquait le tympan lui-même.

Le Modérateur Je remercie enfin M LASKIEWICZ d avoir soulevé le problème de la pression des liquides laby inthiques, également important, et d avoir rappelé l pération d ouverture du sac endolymphatique que Georges PORTMANN avait décrite Il y a de nombreuses années.

flap upon the denudated endolymphatic sac in order to strengthen the resorptive activity of the saccular membrane In 15 cases operated upon he obtained satisfactory results, but this method must be confirmed at first on a greater number of cases of Menière s test cases before that method can be used as a routine method for treatment of Menière s disease And we celebrate today also the 40th anniversary of the first description of surgical treatment of Menière s disease which was done by Prof G Portmann the incision of the denudated endolymphatic sac in order to form une cicatrice filtrante used to relax the endolymphatic hypertension defined also by G Portmann 40 years ago as "glaucoma labyrinthi This very original and important method had never lost its validity and belongs even today to the routine surgical methods of treatment of protracted forms of Menière s disease

RÉPONSES

Le Modérateur Je demanderai à MM. Engström et Spoendlin de répondre à M. Vosteen

M Engström à M. Vosteen a) We have not studied the concentration in endo- and perilymph It is, however quite clear that increasing dosage gives increasing damage

b) We have observed considerable damage to the stria in several cases, the whole material is, however not studied from that point but we have the material ready for further study

c) We have found early damage to the nucleus and to mitochondria rather early damage to sensory hairs The degenerations in the nerve endings seem to start later than the sensory cell damage but the time factor is a very tricky problem as we do not know the earliest signs yet

M Spoendlin à M. Vosteen La séquence des changements pathologiques après injection de streptomycine dans la bulla du chat est la suivante Rarefication des noyaux des cellules type I (après 20–30 heures) —Perte de ribosomes dans le cytoplasme des cellules type I (après 30–40 heures)

Dégénéréscence des cellules type I par condensation de tout les éléments cellulaire Les cellules du type II sont intacts mais les inclusions cristallines dans les lysosomes apicales sont nettement augmentés (après 1 semain) — Disparition complète des cellules du type I laissant exclusivement des cellules du type II dans l épithélium (après 1 mois) Les terminaisons et fibres nerveuses restent ainsi que les cellules de support.

Le Modérateur MM Darrouzet et Engström de répondre à M Rossi

M. Darrouzet M Rossi a raison d insister sur le problème des doses. J ai moi-même utilisé des doses différentes 100 200 et 400 mg/kg Le seuil des troubles chez le cobaye semble bien se situer au-dessus de 200 mg kg

J ajouterai que si nous utilisions en expérimentation des doses thérapeutiques humaines, il faudrait au moins un millier de cobayes traités pour obtenir un animal réellement affecté

M. Engström à M. Rossi I agree with professor Rossi that low doses should be studied also In our cases we were mainly out to study the application of a new technique.

M Spoendlin à Greiner Jusqu à un mois après une intoxication à la strepto-

mycine il n'y avait jamais de régénérescence des cellules du type II. Il faudrait attendre plus longtemps pour donner une réponse conclusive à votre question.

Le Modérateur. *Je remercie le Professeur* ZÖLLNER *et espère qu'il a vraiment trouvé la solution de l'antidote de l'ototoxique mais il n'est pas possible d'en discuter tant qu'il garde son secret!*

M. DANCOURT à M. RUEDI. Il est exact que le niveau de pression sonore a été pris sur le haut-parleur et non pas au niveau du conduit auditif ce qui explique votre question mais les animaux des différents lots ont toujours été traités de la même façon, le haut-parleur était placé juste au-dessus d'une cage relativement petite et, comme l'audition durait trois heures, les mouvements que pouvaient faire les animaux à l'intérieur de la cage entraînaient statistiquement un bain identique pour tous les lots. Il ne s'agit donc pas d'un niveau d'audition que nous avons pris comme absolu mais simplement comme *référence*. La comparaison des résultats restant de toutes façons valable. Par contre lorsque nous les avons étudiés ultérieurement au point de vue électro-physiologique, M. ARAN utilisait une sonde placée directement à l'intérieur du conduit auditif de l'animal pour recueillir la véritable pression sonore qui attaquait le tympan lui-même.

Le Modérateur. Je remercie enfin M. LASKIEWICZ d'avoir *soulevé le problème* de la pression des liquides labyrinthiques, également important, et d'avoir rappelé l'opération d'ouverture du sac endolymphatique que Georges PORTMANN avait décrit il y a de nombreuses années.